N° ordre 379

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BORDEAUX I

pour obtenir le grade de

Docteur ès-Sciences ~~Naturelles~~

par

Jacky LARRUE
Licencié ès-Sciences
Docteur en Biochimie
Attaché de recherches à l'INSERM

Le rôle des hormones stéroïdes dans la régulation de l'activité placentaire chez la ratte.

---

soutenue le 20 décembre 1972 devant la commission d'examen.

M. J.J. BOUNHIOL	*Professeur*	*Président*
M. J. BLAIZOT	*Professeur*	*Examinateurs*
M. J. BARAUD	*Professeur*	
M. H. BRICAUD	*Président Université de Bordeaux II*	
M. G. MAYER	*Professeur Université de Bordeaux II*	

– 1972 –

N° ordre 379

THESE

présentée

A L'UNIVERSITE DE BORDEAUX I

pour obtenir le grade de

Docteur ès-Sciences ~~Naturelles~~

par

Jacky LARRUE
Licencié ès-Sciences
Docteur en Biochimie
Attaché de recherches à l'INSERM

Le rôle des hormones stéroïdes dans la régulation de l'activité placentaire chez la ratte.

---

soutenue le 20 décembre 1972 devant la commission d'examen.

M. J.J. BOUNHIOL	*Professeur*	*Président*
M. J. BLAIZOT	*Professeur*	*Examinateurs*
M. J. BARAUD	*Professeur*	
M. H. BRICAUD	*Président Université de Bordeaux II*	
M. G. MAYER	*Professeur Université de Bordeaux II*	

– 1972 –

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Monsieur le Professeur BOUNHIOL, dont l'enseignement a profondément marqué ma formation en Biologie générale, a bien voulu présider le jury de cette thèse. Qu'il me soit permis de l'en remercier et de lui exprimer ma très respectueuse admiration.

Ces recherches ont été effectuées dans le laboratoire d'Histologie et d'Embryologie de l'Université de Bordeaux II où Monsieur le Professeur MAYER a bien voulu m'accueillir alors que j'étais encore étudiant. C'est sous sa direction que j'ai pu m'initier à la recherche et, plus tard, réaliser le travail qui fait l'objet de cette thèse, grâce aux conseils et à l'aide constante qu'il m'a prodigués. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur BARAUD a eu la bonté de suivre la réalisation de ces recherches et a su me donner les conseils et les encouragements dont je pouvais avoir besoin. Qu'il veuille bien accepter l'expression de ma très vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur BLAIZOT a aimablement accepté de juger ce travail. Qu'il me permette de lui affirmer ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur BRICAUD, Président de l'Université de Bordeaux II, après m'avoir accueilli dans son laboratoire, m'a fait le grand honneur de siéger au jury de cette thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon dévouement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547317_0015

S O M M A I R E

PREAMBULE page n° 1

CHAPITRE I.

EQUILIBRE HORMONAL ET
DEVELOPPEMENT PLACENTAIRE

I. - L'équilibre hormonal de la gravidité chez la Ratte..... 4

II. - La mise en place du placenta et son développement morphologique..... 7

III. - Déterminisme de l'évolution placentaire.. 8

IV. - Manifestations morphologiques de l'équilibre hormonal..... 12

A. Animaux en gestation normale

B. Animaux castrés

C. Animaux recevant des injections hormonales

D. Animaux surrénalectomisés

CHAPITRE II

MATERIEL ET METHODES

I. - Techniques biologiques..... 16

A. Choix des animaux, milieu nutritionnel

B. Détermination du début de la gestation

C. Castration

D. Surrénalectomie

E. Injections

F. Prélèvement

II. - Techniques histologiques..... page n° 20

A. Fixation - inclusions - coupes

B. Colorations

III. - Techniques chimiques..... 21

A. Degré d'hydratation tissulaire

B. Dosages des Protéines

C. Dosages des Acides Nucléiques

D. Dosages du Glycogène

IV. - Techniques enzymologiques..... 24

A. L.D.H.

B. M.D.H.

C. G-6-PDH

D. Béta Glucuronidase

E. Phosphatase Alcaline (Ph.Mono. Est.I)

F. Isoenzymes de la L.D.H.

G. Isoenzymes de la M.D.H.

V. - Techniques mathématiques..... 28

Expression statistique des résultats.

CHAPITRE III.

MANIFESTATIONS PHYSIOLOGIQUES DE DESEQUILIBRES HORMONAUX EXPERIMENTAUX

I. - Introduction et historique..... 30

II. - Résultats personnels..... 31

A. Rôle des traitements hormonaux sur le poids corporel de la gestante

B. Rôle des traitements hormonaux sur la résistance foetale

C. Evolution des poids placentaires et des poids foetaux

D. Etude comparative des influences hormonales

III. - Discussion..... 49

IV. - Conclusions..... 52

CHAPITRE IV.

L'HYDRATATION PLACENTAIRE

Son rôle dans l'évolution pondérale et son déterminisme.

I. - Historique..... 55

II. - Résultats personnels..... 56

A. Animaux en gestation normale

B. Animaux soumis à des équilibres hormonaux variés

III. - Conclusion et discussion..... 60

CHAPITRE V.

LES PROTEINES PLACENTAIRES

Evolution des éléments de structures et des composés solubles.

I. - Historique..... 63

II. - Résultats personnels..... 67

A. Animaux en gestation normale

B. Animaux soumis à des équilibres hormonaux variés

III. - Discussion et conclusion..... 72

CHAPITRE VI.

ACIDES NUCLEIQUES DU PLACENTA

Concentrations et compositions.

I. - Historique..... 74

II. - Résultats personnels..... 76

A. Animaux en gestation normale

B. Animaux soumis à des équilibres hormonaux variés

1°) équilibres hormonaux réalisés

2°) variations en phase proliférative

3°) variations en phase synthétique

4°) étude qualitative

III. - Conclusions..... 94

CHAPITRE VII.

LE GLYCOGENE PLACENTAIRE

Déterminisme de son évolution.

I. - Historique..... 97

II. - Résultats personnels..... 100

A. Evolution du glycogène chez l'animal en gestation normale

B. Glycogène et équilibre hormonal de la gestation

1°) influences des hormones gonadiques

2°) influences des hormones cortico-surrénaliennes

III. - Conclusions..... 112

CHAPITRE VIII.

ACTIVITES ENZYMATIQUES DU PLACENTA

Evolution au cours du développement et sous l'action d'équilibres hormonaux variés.

I. - Introduction..... 115

A. Historique

B. Technique d'expérimentation

II. - Lactico-déshydrogénase..... 119

A. Historique

B. Résultats personnels

1°) activités enzymatiques chez l'animal en gestation normale

2°) activités enzymatiques expérimentales

3°) conclusions

III. - Malico-déshydrogénase..... 127

A. Historique

B. Résultats personnels

1°) activités enzymatiques chez l'animal normal

2°) activités enzymatiques expérimentales

3°) conclusions

IV. - Glucose-6-phosphate-déshydrogénase..... 133

A. Historique

B. Résultats personnels

1°) animaux en gestation normale

2°) activités enzymatiques expérimentales

3°) conclusions

V. - Phosphomonoestérase I..... 137

A. Historique

B. Résultats personnels

1°) animaux en gestation normale

2°) activités enzymatiques expérimentales

3°) conclusions

VI. - Béta Glucuronidase..... 142

A. Historique

B. Résultats personnels

1°) animaux en gestation normale

2°) variations expérimentales

3°) conclusions

VII. - Conclusions à l'étude enzymatique..... 146

CHAPITRE IX.

CONCLUSION GENERALE

Essai d'interprétation des mécanismes de régulation de l'activité placentaire..... 150

CHAPITRE X.

COMMENTAIRES 156

BIBLIOGRAPHIE..... 158

P R E A M B U L E

Les oeufs fécondés exigent pour se développer essentiellement 4 conditions : une température adéquate, de l'eau, de l'oxygène et des matériaux nutritifs.

Dans les espèces dites inférieures, les oeufs de type télo- ou hétérolécithes contiennent suffisamment de réserves nutritives pour permettre leur développement jusqu'au stade de larves autotrophes.

Chez les Mammifères, les oeufs sont du type oligolécithe. Leurs réserves sont peu abondantes et dès le stade de blastocystes, ils ne peuvent plus subvenir à leurs besoins. C'est l'organisme maternel qui, à partir de ce moment, se charge de les satisfaire. L'oeuf fécondé, au cours d'un processus complexe constituant la nidation, se fixe dans l'utérus maternel, en développant précocement un organe nutritif, le placenta. Celui-ci va servir d'intermédiaire entre la mère et l'embryon, pour tous les échanges métaboliques.

A ces fonctions nutritives, s'ajoutent des fonctions hormonales car le placenta, différemment suivant les espèces, intervient également dans la réalisation d'un état hormonal indispensable pour permettre à l'utérus d'héberger le foetus et ses annexes et de s'adapter à leur évolution.

En somme, de la qualité du placenta dépend la qualité du foetus. Etant donné que des changements de l'équilibre hormonal de la grossesse modifient la structure et le comportement de l'utérus dans la paroi duquel est inséré le placenta, il nous a paru intéressant d'examiner les répercussions des modifications de l'équilibre endocrinien de la gestation, sur l'évolution et la constitution chimique du

placenta au niveau des grandes catégories de métabolites (acides nucléiques, protéines, glucides, enzymes), qui peuvent être utilisés, stockés, ou qui transitent par cet organe. Les variations obtenues pourront permettre d'expliquer le déterminisme des anomalies quantitatives et qualitatives de la croissance du foetus.

Nous avons choisi la Ratte comme animal d'expérience, car, à ses qualités d'animal de laboratoire, elle allie une structure placentaire, sinon identique, du moins assez proche de celle de l'espèce humaine.

C H A P I T R E I

"EQUILIBRE HORMONAL ET DEVELOPPEMENT PLACENTAIRE"

I. - EQUILIBRE HORMONAL DE LA GRAVIDITE CHEZ LA RATTE.

II. - LA MISE EN PLACE DU PLACENTA ET SON DEVELOPPEMENT MORPHOLOGIQUE.

III. - DETERMINISME DE L'EVOLUTION PLACENTAIRE.

IV. - MANIFESTATIONS MORPHOLOGIQUES DE L'EQUILIBRE HORMONAL.

Le placenta n'est pas considéré comme un organe "cible" vis à vis des hormones gonadiques (ADACHI (1967)). Cependant, celles-ci, de manière plus ou moins directe, et certainement par l'intermédiaire de l'utérus qui l'héberge, interviennent sur le développement placentaire.

Nous développerons successivement et très brièvement l'évolution de l'équilibre hormonal au cours de la gestation, puis les principales phases du développement morphologique du placenta. Un dernier paragraphe traitera de la répercussion d'équilibres hormonaux expérimentaux sur le développement placentaire.

I. - L'EQUILIBRE HORMONAL DE LA GRAVIDITE CHEZ LA RATTE.

Chez la Ratte, comme dans la majorité des espèces de mammifères, la grossesse se divise en deux périodes d'inégale longueur : la progestation et la gestation proprement dite.

La première période débute avec la fécondation des ovules issus de la rupture folliculaire et se termine au moment de la nidation des oeufs fécondés. La période de gestation lui succède : elle débute au moment de l'ovo-implantation et se termine avec la parturition.

La progestation est caractérisée par un état hormonal entièrement réglé par les corrélations endocrines d'origine maternelle. A la suite du rapprochement sexuel, les ovules libérés par l'ovaire sont fécondés. Les corps jaunes ovariens, issus des follicules rompus se transforment en corps progestatifs qui sécrètent de la progestérone et persistent

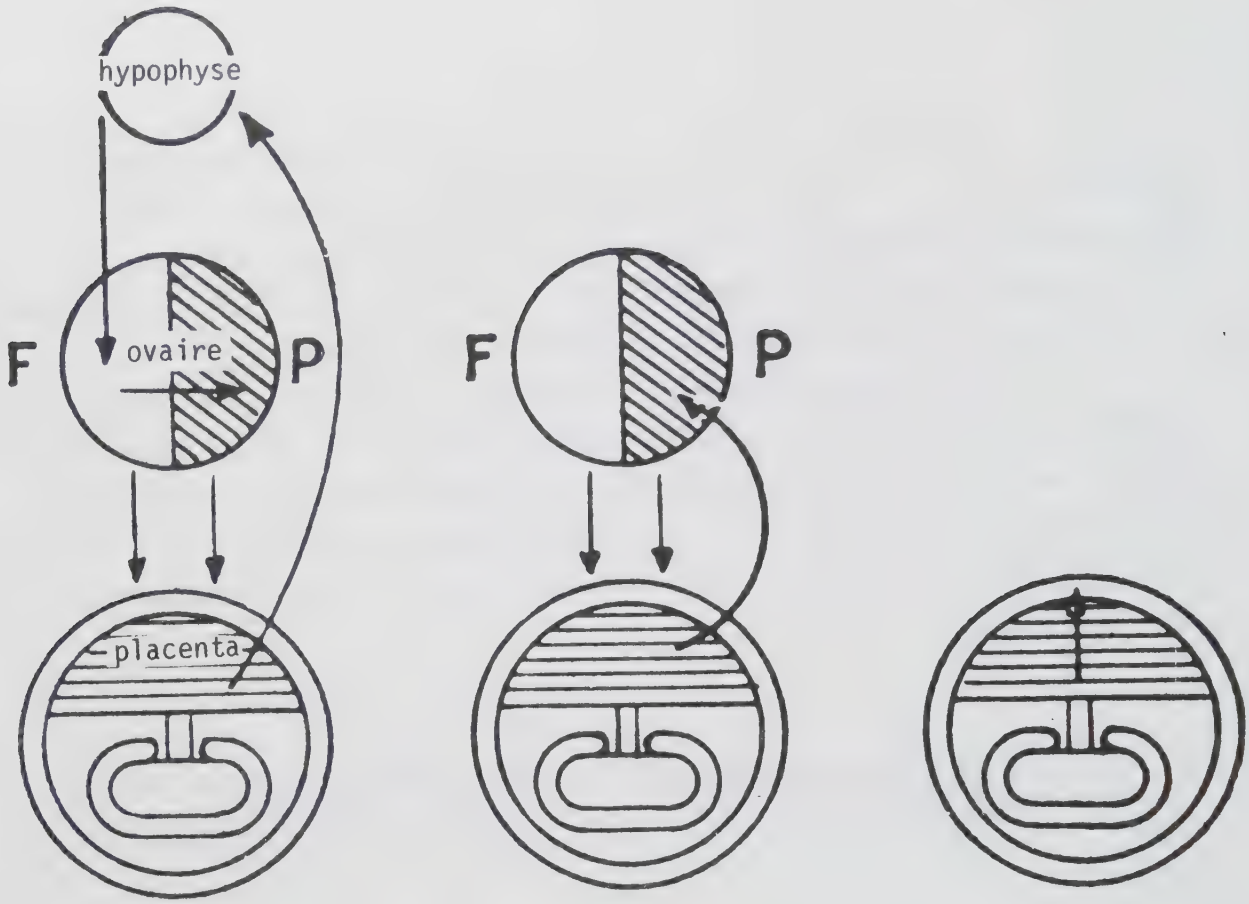


Fig.N°I DIAGRAMME DES DIFFERENTS TYPES DE REGULATIONS HORMONALES DE LA GROSSESSE

A GAUCHE / cas de la lapine. Le placenta agit sur l'hypophyse, laquelle contrôle la sécrétion d'oestrogène (F). Celui-ci régit l'activité fonctionnelle du corps jaune (P). L'ensemble de l'ovaire contrôle l'utérus gravide.

AU MILIEU/ cas de la ratte. Le placenta agit directement sur l'ovaire, qui à son tour contrôle l'utérus gravide.

A DROITE/ cas du cobaye et de la femme. A partir d'un certain stade de la gestation les sécrétions placentaires contrôlent à elles seules l'utérus gravide)

(D'après MAYER et KLEIN, Ann. Nutrit. Aliment. 1948, 2, p. 126, modifié).

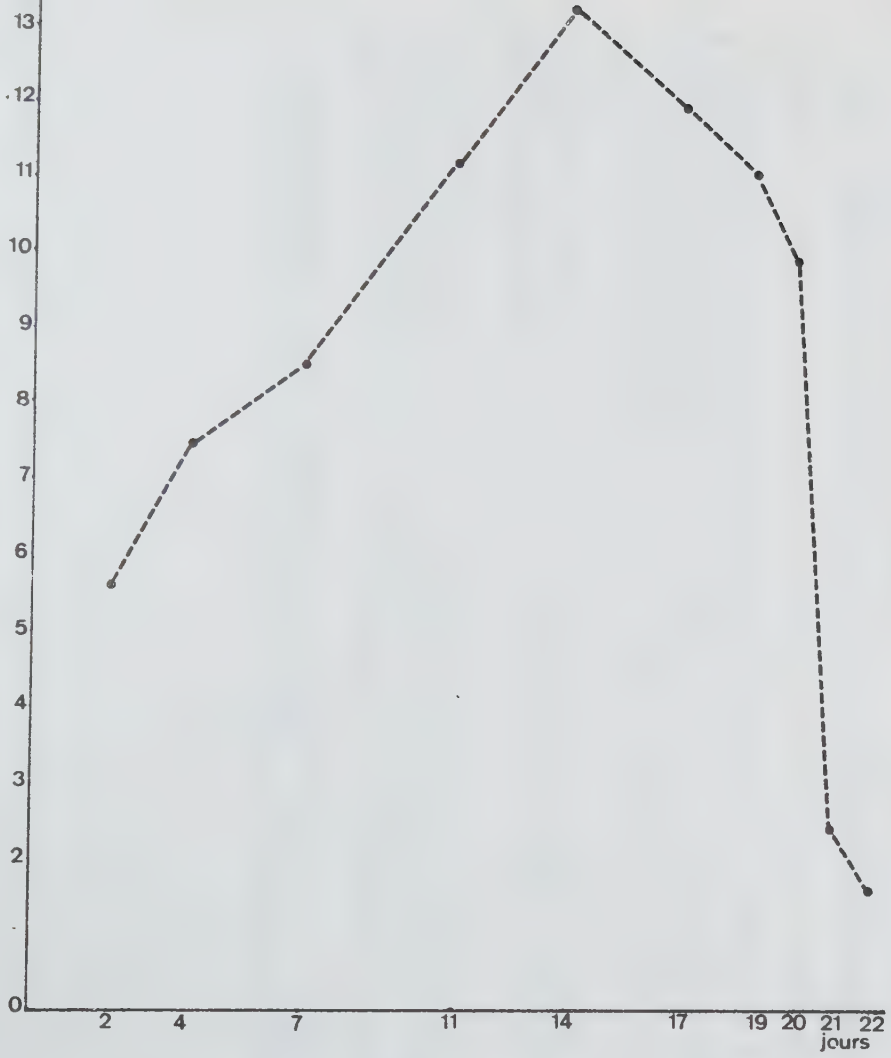
suffisamment longtemps pour permettre aux oeufs fécondés de s'implanter dans l'utérus. Cette stimulation des corps jaunes résulte du coït,qui provoque, par voie réflexe, l'excrétion d'un facteur lutéotrophique LTH qui n'est autre chez la Ratte que la prolactine hypophysaire (fig. n° 1.). L'état hormonal de la progestation est caractérisé par la présence dans l'économie de Progestérone et d'une faible quantité d'oestrogène (0,1µg suffisent pour provoquer la nidation en présence de Progestérone). Cet état hormonal progestatif est indispensable à la nidation de l'oeuf qui, chez la Ratte, a lieu le 6è jour de la grossesse.

Peu après l'ovoimplantation, le placenta se développe à partir du trophoblaste de l'oeuf.

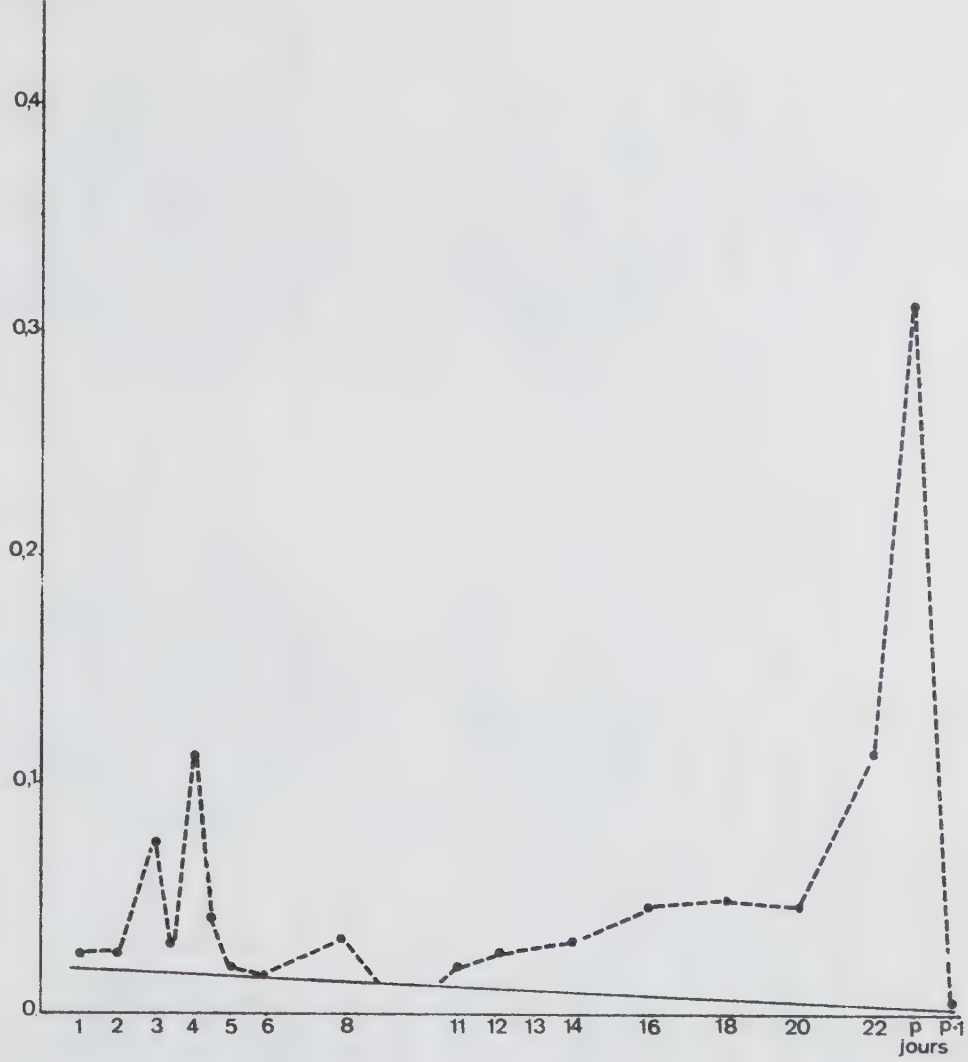
La nidation marque la fin de la progestation et le début de la deuxième période de la grossesse : la gestation .

La gestation est caractérisée d'une part, par la mise en place précoce du placenta et des annexes foetales et, d'autre part, par la morphogénèse et la croissance du foetus rendues possibles par le fait que l'oeuf des mammifères, dépourvu de réserve, tire les éléments nécessaires à son développement de l'organisme maternel grâce au placenta. Le foetus doit alors se maintenir dans l'utérus et celui-ci doit s'adapter, par des remaniements morphologiques et vasculaires à la rapide croissance de son hôte. Cette interdépendance constante est réalisée et maintenue grâce à l'équilibre hormonal gestatif.

L'état hormonal de la gestation est encore caractérisé par la présence de progestérone (P) et d'oestrogène (OE), dans des rapports précis qui varient suivant les espèces et les stades de la gestation. La source de ces deux hormones se situe dans l'ovaire de grossesse dont le maintien est sous la dépendance de l'utérus gravide, agissant par la sécrétion d'un facteur hormonal placentaire (ASTWOOD et GREEP (1938)),



Concentration de Progestérone dans la veine ovarienne d'aprés WIEST 1970 (modifié).



Concentration des œstrogènes dans la veine ovarienne d'aprés YOSHINAGA et Coll 1969 (modifié).

FIG N° 2 : CONCENTRATION DES STEROÏDES OVARIENS PENDANT LA GESTATION CHEZ LA RATTE

pressenti analogue à la prolactine hypophysaire (CANIVENC 1956). D'autres glandes endocrines (surrénales, thyroïde...) seraient succeptibles de participer à l'établissement de la balance hormonale de la gestation bien qu'il soit souvent difficile de définir pour chacune un rôle précis. Actuellement, les travaux d'HASHMIMOTO et coll. (1968), YOSHINAGA et coll. (1969), CSAPO et WIEST (1969) et ceux de WIEST (1970) entrepris chez la Ratte permettent, à l'aide de techniques radioiisotopiques d'avoir une bonne connaissance des taux d'hormones circulantes au cours de la gestation. Ces résultats sont rassemblés dans la figure n° 2. Ils montrent que la valeur des rapports de l'oestrogène à la progestérone est relativement fluctuante mais confirment cependant les remarquables résultats obtenus depuis trente ans par les techniques de l'histophysiologie.

Au cours de la gestation, le placenta occupe donc une position clé dans les régulations hormonales et c'est son vieillissement progressif qui entraîne la fin de l'équilibre hormonal gestatif et suscitera les conditions nécessaires à la parturition. C'est donc le placenta qui contrôle, dans les conditions physiologiques, la durée du séjour du foetus dans l'organisme maternel. Cette action de contrôle n'est pourtant qu'un des multiples aspects de la fonction placentaire.

Pour une durée de vie auto-limitée, le placenta réalise une multitude de fonctions métaboliques et endocrines. C'est le système primordial dans le transfert des nutriments nécessaires au foetus, à ses fonctions d'excrétion s'ajoute son rôle dans les échanges gazeux, il filtre et détoxifie, il synthétise et met en réserve les composés nécessaires à la croissance foetale. Quant à son rôle endocrine, nous savons qu'il affecte le métabolisme foetal, mais aussi maternel.

L'ensemble de ces fonctions métaboliques évolue avec le stade du développement et connait tout comme la structure anatomique une spécificité d'espèce marquée. Le placenta, composé de plusieurs types tissulaires distribués de manière non uni-

forme dans l'ensemble de l'organe, engendre des difficultés exploratoires au niveau tissulaire. Nous avons, à cause de celà, préféré le plus souvent des méthodes chimiques globales d'analyse aux techniques histochimiques d'une mise en oeuvre difficile dans un tel organe.

II. - LA MISE EN PLACE DU PLACENTA ET SON DEVELOPPEMENT MORPHOLOGIQUE.

Le Rat appartient au groupe des mammifères placentaires de type déciduate chez lesquels, une partie plus ou moins importante de la muqueuse utérine est expulsée lors de la parturition. Cette partie reçoit le nom de caduque ou décidue. Depuis M. DUVAL (1891), le placenta de Rat est anatomiquement défini comme discoïdal et histologiquement comme hémo-chorial, c'est-à-dire, que le tissu d'origine foetale (trophoblaste) est en contact direct avec le sang maternel.

On peut distinguer deux phases essentielles dans l'évolution placentaire : une phase d'installation des structures, qui débute à la nidation par le développement du trophoblaste issu du blastocyste soit le 6è jour et qui se prolonge jusqu'à la formation du placenta proprement dit (9è jour). Une phase de développement et d'évolution qui commence le 9è jour et qui s'étend jusqu'à la parturition (22è jour). Cette phase est marquée par le maintien des structures précédemment mises en place, mais aussi par leur développement asynchrone.

La Figure n° 3 montre l'aspect histologique d'un placenta au 15è jour de gestation. La Figure n° 4 ne concerne

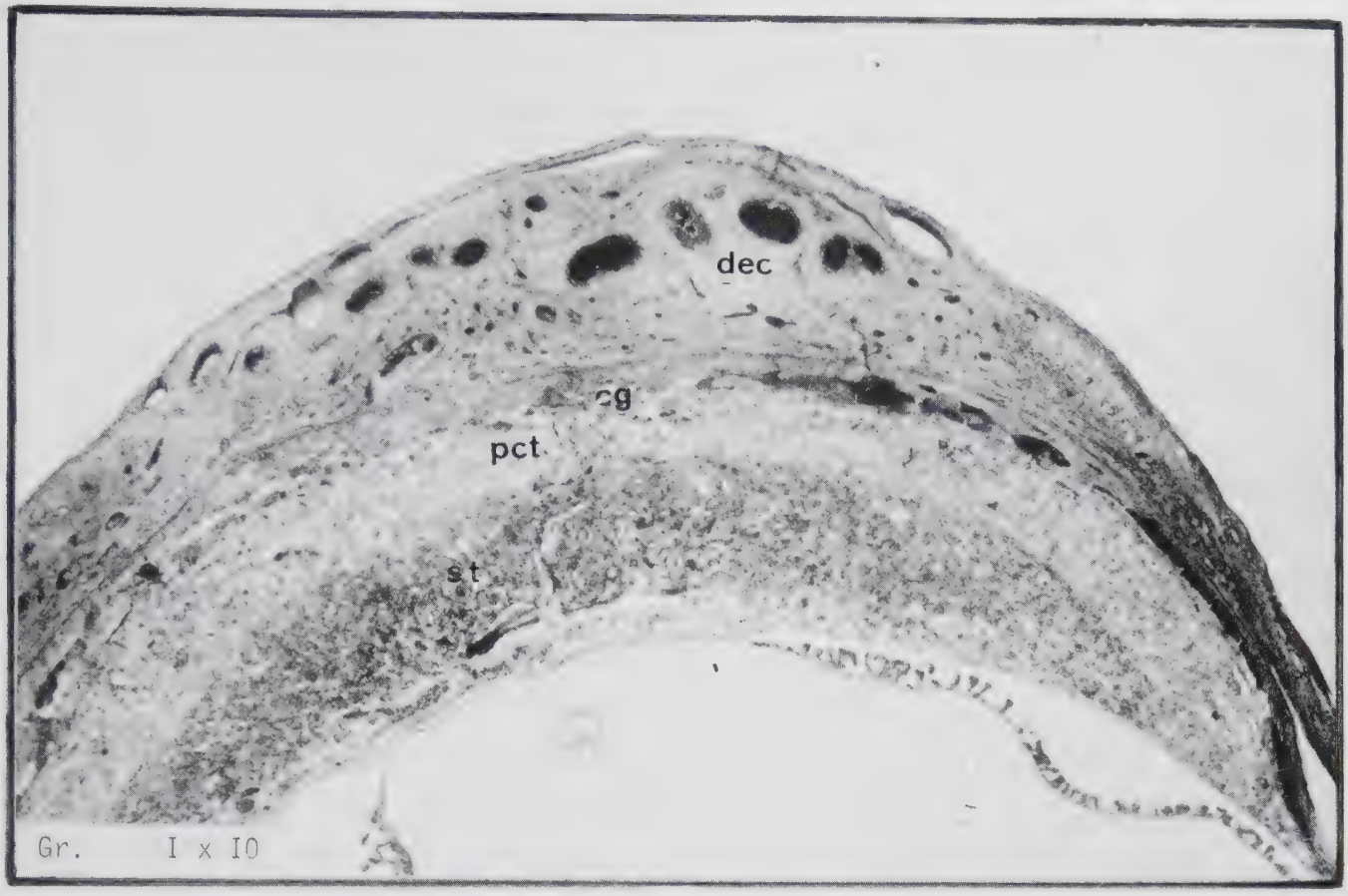


FIG.N° 3 PLACENTA "TOTAL" I5ème JOUR DE GESTATION

FIG. N° 4 PLACENTA 'FOETAL" I5ème JOUR DE GESTATION

dec . déciduale
cg . grandes cellules trophoblastiques
pct . petites cellules trophoblastiques
st : syncytium trophoblastique

que la partie dite "foetale" du placenta qui seule a été soumise à l'expérimentation.

Pour la description détaillée du placenta de Rat au cours de la gestation, les publications suivantes pourront être consultées : DUVAL (1891), EVERETT (1935), MOSSMAN (1937), KREHBIEL (1937), HOLMES et DAVIES (1948), BRIDGMAN (1948 a et b) AMOROSO (1952), WISLOCKY et DEMPSEY (1955), CANIVENC (1956), PADYKULA (1958), ANDERSON (1959) SCHIEBLER et KNOOP (1959), BULMER et DICKSON (1960), PADYKULA et RICHARDSON (1963) et JOLLIE (1965). Les caractères histologiques et cytologiques au cours du développement y sont abondament étudiés.

Le développement des formations vasculaires est envisagé par BØE (1950) et HOLMES (1948). Les caractères ultrastructuraux ont fait l'objet des travaux de CAPOT et coll. (1953), WISLOCKI et DEMPSEY (1955), WISLOCKI et PADYKULA (1961), DEANE et coll. (1962), ENDERS (1965) et SAN FILIPPO (1967). Tous ces auteurs mettent en évidence les variations morphologiques intervenant au cours de l'évolution du placenta, c'est-à-dire, en 13 jours chez la Ratte, temps suffisant pour que le placenta qui se développe soit le siège d'une intense activité métabolique puis dégénère. Il se pose alors la question de savoir quel est le déterminisme de cette évolution.

III. - DETERMINISME DE L'EVOLUTION PLACENTAIRE.

L'ensemble des phénomènes morphologiques et fonctionnels observés au cours de la gestation est commandé par des corrélations endocrines capables de provoquer les structures et le comportement du tractus génital indispensables au maintien de la gestation (MAYER (1953)) et qui peuvent être résumés

ainsi :

1°) Des phénomènes maternels qui supposent la suspension du cycle ovarien et le maintien de corps jaunes ovariens spécifiques : les corps gestatifs. Ceux-ci, variables en nombre, qui est fonction du nombre de pontes ovulaires, subissent au cours de la grossesse une évolution volumétrique et pondérale, métabolique et physiologique. La glande thécale (responsable de la sécrétion d'oestrogène) est présente au cours de la grossesse sous forme de glande interstitielle ou de thèque périfolliculaire. L'économie maternelle a donc à sa disposition la progestérone (par ses corps jaunes) et l'oestrogène (par la glande thécale). Sous ces influences, l'utérus modifie son comportement et réalise sa croissance tout en développant sa vascularisation et sa motilité, Ces transformations portent à la fois sur l'endomètre et sur le myomètre. Le vagin présente, chez la Ratte, un épithélium typique de gestation, cylindrique stratifié et mucifié, qui sert, dans cette espèce, de test de l'état gestatif. Enfin, la glande mammaire se développe.

2°) Des phénomènes ovulaires qui sont caractérisés par le développement du placenta et du foetus.

La recherche des besoins hormonaux nécessaires à l'établissement de ces structures nécessite une neutralité hormonale préalable, réalisable par la castration.

Celle-ci, dans l'espèce humaine est sans effet sur la poursuite de la gestation -le placenta humain se révèle capable de produire des hormones nécessaires à partir des dérivés sulfatés d'origine surrénalienne- mais elle interrompt la gestation si elle est pratiquée avant le 12è jour chez la

Ratte. A partir du 12è jour, elle provoque encore d'importantes modifications.

Ceci a été montré par l'analyse expérimentale réalisée par COURRIER (1945) qui repose sur des explorations biologiques dont le principe est la recherche de la nature et de la quantité d'hormones nécessaires à l'obtention des modifications de structure et de fonction des effecteurs, analogues à celles observées au cours de la gestation, et au maintien de la grossesse chez un animal privé de ses ovaires donc supposé neutre du point de vue hormonal.

Dès 1930, ALLEN et CORNER avaient déterminé que la progestérone devait être un des facteurs essentiels du contrôle direct de l'utérus gestant ; mais l'extrait de corps jaune utilisé contenait également l'oestradiol. La castration, pratiquée chez le Rat après le 12è jour, entraîne la disparition de l'équilibre hormonal gravidique tel qu'il est révélé par les effecteurs. Généralement la grossesse est interrompue rapidement ; cependant, dans un certain nombre de cas, elle continue à évoluer mais les foetus présentent des signes de souffrance. Ils sont porteurs d'hématomes, en particulier céphaliques, et d'importantes déformations des membres et de la tête, dus à la rétraction de la paroi utérine et à la compression du foetus et de ses annexes (HAIN (1934), SELYE (1935), ZEINER (1943), COURRIER et COLONGES (1950), MAYER et CANIVENC (1951), ALEXANDER et coll. (1955) et JOST (1959)). L'administration de Progestérone seule n'autorise pas toujours l'évolution normale de la gestation chez la Ratte castrée, alors que l'administration combinée de progestérone et d'oestrogène dans les rapports de l'équilibre gravidique $\left(\frac{OE}{P} = \frac{1}{500} \text{ à } \frac{1}{2000}\right)$ le permet (KORENCHEVSKY et HALL (1937)), (CANIVENC et MAYER (1951)).

La poursuite de la gestation est concomitante de l'observation d'images histologiques typiques de la grossesse au niveau des effecteurs (vagin, glande mammaire). Le tractus génital est de type gestatif (CANIVENC et MAYER (1951)).

L'obtention de foetus déformés ou malformés (exencéphalie, anencéphalie, spina bifida...) signalée par les auteurs précédents a ouvert la voie à des études systématiques sur les effets tératologiques des hormones stéroïdes naturelles ou de synthèse. L'étude anatomique des foetus servant alors de test à l'éventuel déséquilibre hormonal réalisé : MAROIS (1957 et 1960), CARPENT (1962).

Dans tous les cas, les auteurs notent des différences pondérales associées aux manifestations morphologiques. Ces différences pondérales intéressent à la fois les foetus, mais aussi les placentas. ALLOITEAU et ACKER (1962) réalisent une étude systématique de très nombreux équilibres hormonaux. Sans créer de malformations ou même de déformations chez les foetus et tout en obtenant des images histologiques de gestation au niveau des effecteurs, donc en maintenant une gestation apparament normale, ils définissent, aux doses physiologiques, l'oestradiol comme le régulateur spécifique du poids placentaire. Les placentas sont en effet très gros et très hypertrophiques lorsque la progestérone agit seule en l'absence d'oestradiol. Il suffit d'une faible quantité d'oestradiol (5 µg) pour obtenir (en présence de progestérone) des placentas pondéralement normaux. Pour de très fortes doses d'oestradiol, les poids placentaires sont très réduits.

Il était alors possible de créer, dans les conditions d'une gestation "normale" des placentas géants ou, au contraire, des petits placentas, donc de tester le métabolisme de l'organe sous l'action des hormones ovariennes.

IV. - MANIFESTATIONS MORPHOLOGIQUES DE L'EQUILIBRE HORMONAL.

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE

1) au niveau du placenta et du foetus

la Figure n° 5 montre l'évolution morphologique comparée du placenta et du foetus entre le 15è et le 20è jour de la gestation. Dans le placenta, l'importance relative des éléments trophoblastiques diminue au profit des structures labyrinthiques. Le foetus développe pour sa part ses différents organes.

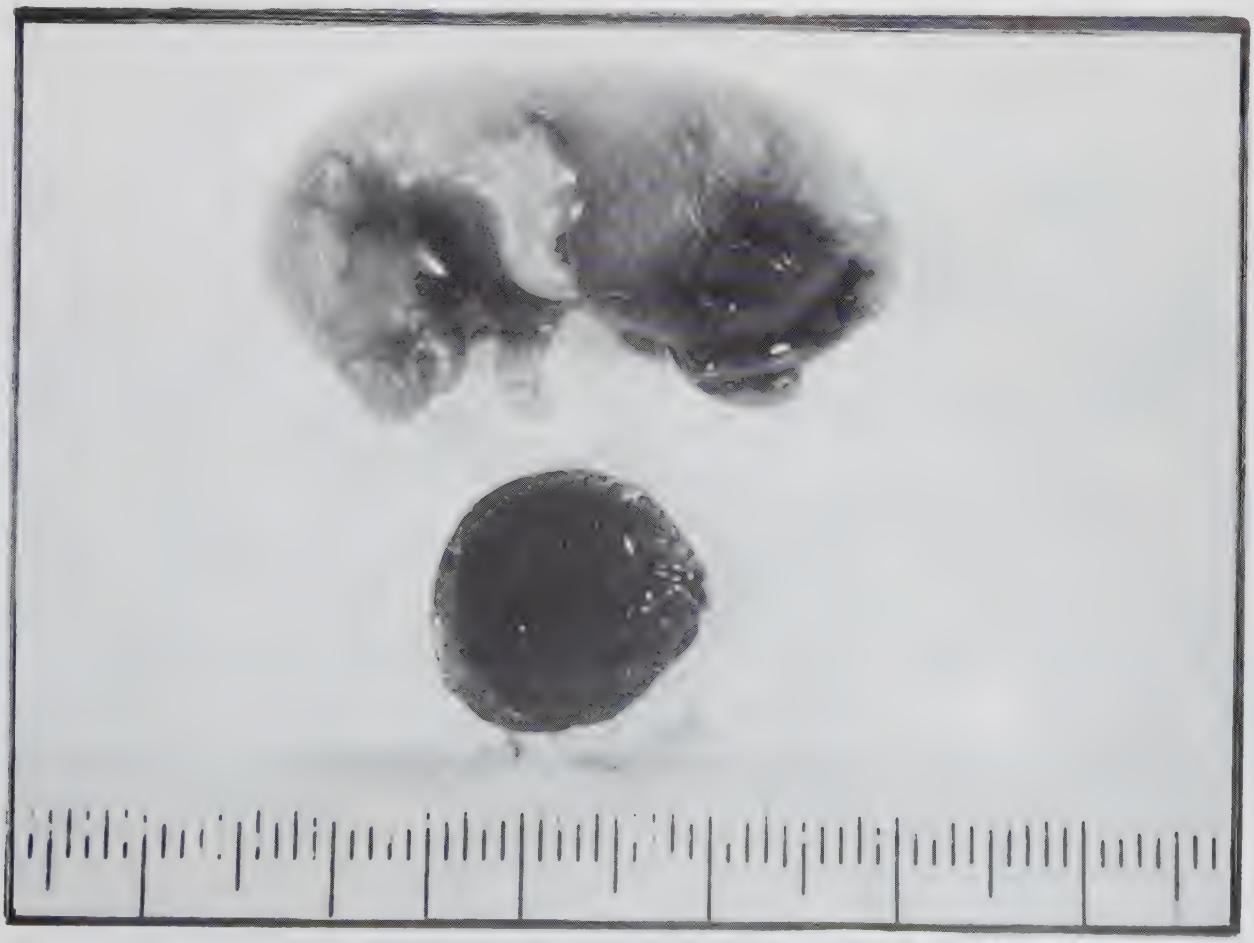
2) au niveau des effecteurs,

- le vagin conserve pendant toute la durée de la gestation la structure gravidique qu'il a acquise très précocement. Celle-ci, comparée à la structure du vagin normal se caractérise par la présence d'un épithélium cylindrique stratifié fortement mucifié (fig. n° 6).
- la glande mammaire termine au cours de la dernière semaine de la gestation, l'élaboration de son système lobulo-alvéolaire aux dépends du tissu adipeux. La prolifération des acini s'achève aux alentours du 18è jour, ceux-ci commencent alors à se déplisser et quelques images de sécrétions apparaissent dans les canaux galactophores au 20è jour, le jour du part (22è), les acini sont trouvés dilatés et emplis de sécrétion (fig. n° 7).

B. - ANIMAUX CASTRES

Bien que la castration ne semble pas influer sur

Gr. x 6 15ème JOUR



Gr. x 2,5 20ème JOUR

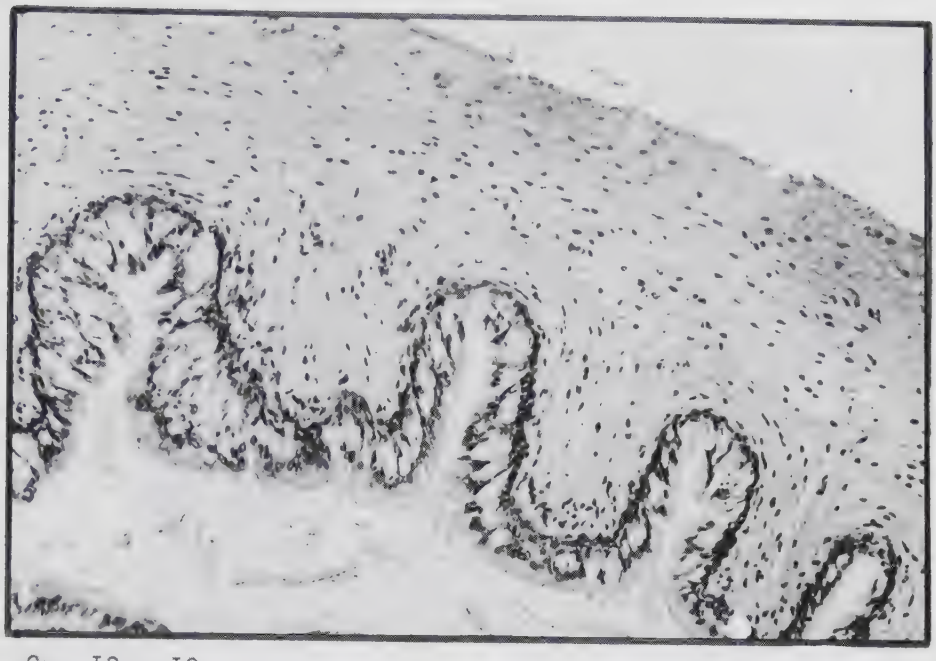
l'évolution morphologique du placenta et du foetus, l'absence d'hormones ovariennes se traduit au niveau des effecteurs par la réalisation d'un épithélium vaginal bistratifié et très faiblement mucifié, alors que la glande mammaire est le siège d'une montée laiteuse très précoce, débutant avant la fin de la phase proliférative, de telle sorte que le 15è jour, les acini, peu nombreux, sont largement déplissés et emplis de sécrétion, de même que les canaux galactophores (Fig. n° 8).

C. - ANIMAUX CASTRES RECEVANT DES INJECTIONS HORMONALES

Lorsque la castration est suivie dè l'injection de progestérone seule ou associée à de l'oestradiol, aucune modification morphologique n'intervient sur les placentas et les foetus.

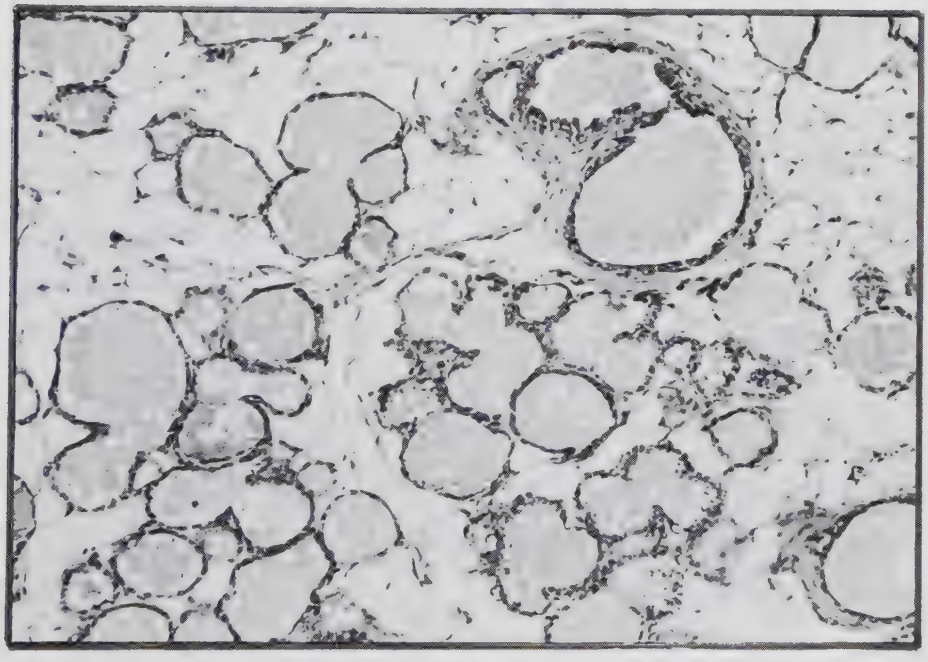
Au niveau des effecteurs par contre, l'obtention d'images caractéristiques de la gestation demande des quantités hormonales déterminées.

- C'est ainsi que l'injection quotidienne de 1 mg de progestérone par jour ne suffit pas à établir une image normale de l'épithélium vaginal, celui-ci reste du type castration. A 5 mg de progestérone, il est redevenu identique à celui des animaux témoins. Si la dose de progestérone augmente ou bien, si on adjoint de l'oestradiol à des doses supérieures à 1 µg par jour, on peut observer une tendance à l'intensification de la réaction mucipare (Fig.n° 9).
- Au niveau de la glande mammaire, la chronologie normale du développement paraît assurée dès l'injection de 1 mg/jour de progestérone qui semble suffire à freiner la montée laiteuse.



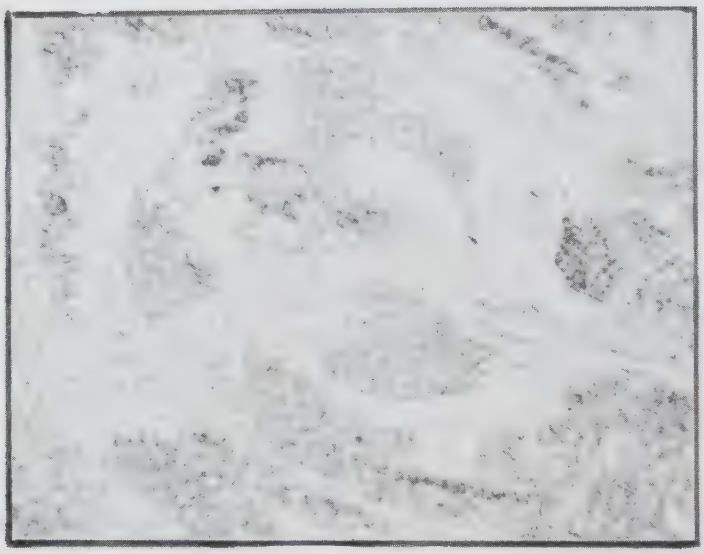
Gr. IO x IO

FIG N° 9 VAGIN : INTENSE REACTION MUCIPARE



Gr. IO x IO

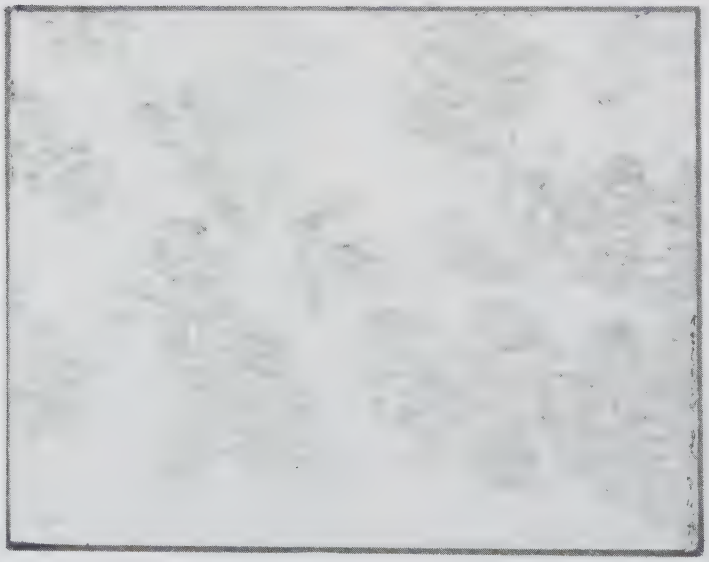
FIG N° IO GLANDE MAMMAIRE : MONTEE LAITEUSE ACCELEREE



Gr. IO x IO

FIG N° II GLANDE MAMMAIRE 2Ième JOUR : SURRENALECTOMIE

INHIBITION DE LA MONTEE LAITEUSE



Gr IO x IO

FIG N° I2 GLANDE MAMMAIRE 2Ième JOUR : SURRENALECTOMIE + CORTISONE

MONTEE LAITEUSE NORMALE

L'adjonction d'oestradiol, semble, en présence de progestérone, capable d'accélérer légèrement le développement mammaire. Des acini sont en effet trouvés déplissés et fonctionnels dès le 18è jour (équilibrer P5 O 1oo).(Fig. 10).

D. - ANIMAUX SURRENALECTOMISES.

Les animaux ayant subi une surrénalectomie bilatérale au 12è jour ne présentent aucune modification morphologique au niveau placentaire et foetal. Parmi les effecteurs des hormones stéroïdes, le vagin reste inchangé et typique de gestation. La glande mammaire, par contre, paraît en retard dans son développement. Après une prolifération normale, les acini restent fermés jusqu'au 21è jour. La surrénalectomie inhiberait donc la montée laiteuse. Ce fait est déjà signalé par MEUNIER (1960). L'administration de 1 mg/jour de Cortisone permet d'obtenir des acini déplissés dès le 17è jour avec des images de sécrétion très précoces. La progestérone administrée en excès (5 mg/jour) paraît dans ce cas exercer une action cortico-mimétique, puisqu'alors le développement de la glande mammaire est comparable à celui des animaux témoins (Fig. n° 11 et 12).

C H A P I T R E I I

"MATERIEL ET METHODES"

I. - TECHNIQUES BIOLOGIQUES.

II. - TECHNIQUES HISTOLOGIQUES.

III. - TECHNIQUES CHIMIQUES.

IV. - TECHNIQUES ENZYMOLOGIQUES.

V. - TECHNIQUES MATHEMATIQUES (EXPRESSION STATISTIQUE DES RESULTATS).

La réalisation de ce travail a nécessité la mise en oeuvre de techniques biologiques, histologiques, chimiques, enzymologiques et mathématiques. Nous suivrons cette distinction dans l'exposé. Les techniques utilisées sont, pour un grand nombre d'entre elles, classiques, nous n'avons fait que les adapter aux caractéristiques du matériel biologique choisi, aussi sont-elles décrites brièvement, les références bibliographiques permettront au lecteur de se reporter aux protocoles originaux.

I. - TECHNIQUES BIOLOGIQUES

A. - CHOIX DES ANIMAUX, MILIEU NUTRITIONNEL.

L'expérimentation porte sur des Rattes blanches, souche Wistar, vierges, dont les poids sont compris entre 200 et 230 gr. Les animaux reçoivent une nourriture standard sous forme d'aliments composés, complets et vitaminés, dont la composition est donnée dans le tableau ci-dessous, et sont maintenus à température constante, (23°) sous un éclairage régulier (12 h. d'obscurité - 12 h. d'éclairage).

COMPOSITION DU MILIEU NUTRITIONNEL:

Maïs, blé, avoine, farine de luzerne déshydratée, tourteaux de soja, arachide, farine de viande, levures, poudre

de lait écrémé, composé minéral et vitaminé.

Au maximum :

Humidité.....	14 pour cent
Matière cellulosique.....	6 pour cent
Matière minérale.....	9 pour cent

Au minimum :

Matières protéïques brutes...	20 pour cent
Matières grasses.....	3 pour cent

Vitamines au 100 kilos :

A.....	1 000 000 U.I.
D_3.....	125 000 U.I.

La ration journalière de chaque animal est environ de 30 à 40 grammes.

B. - DETERMINATION DU DEBUT DE LA GESTATION.

La technique des frottis vaginaux permet de déterminer le cycle oestral des femelles. Les Rattes en pro-oestrus sont mises une nuit en présence de mâles et l'accouplement fécond est vérifié le matin par la formation d'un bouchon vaginal. Le jour de l'apparition de ce bouchon est compté jour 1 de la gestation.

C. - CASTRATION.

Les animaux étant placés sous narcose à l'éther, la castration est pratiquée par voie dorso latérale le 12è jour de la gestation. La mise en place d'une ligature sur l'extrémité ovarienne des cornes n'est pas toujours nécessaire, l'emploi d'une pince hémostatique s'avère souvent suffisant pour éviter toute hémorragie. L'ovaire et l'oviducte sont ainsi réséqués (POUMEAU - DELILLE (1953)).

D. - SURRENALECTOMIE.

La surrénalectomie bilatérale a lieu le 12è jour de la gestation par voie dorso latérale. L'ablation de la glande est réalisée à l'aide de deux pinces mousses. La glande est rapidement extirpée chez des animaux anesthésiés à l'éther. Les animaux ne reçoivent aucune supplémentation, (pas d'eau salée à 1 % de chlorure de sodium) (POUMEAU - DELILLE (1953)).

E. - INJECTIONS.

Lorsque des traitements hormonaux sont administrés, la progestérone pure (Roussel) cristallisée est en suspension dans l'huile d'arachide pure, le benzoate d'oestradiol (Roussel) est en solution dans le même solvant.

La cortisone est en solution injectable (Roussel). Les injections sont pratiquées quotidiennement par voie intra-musculaire (muscle de la patte postérieure) à partir du 12è jour et jusqu'au sacrifice. Elles représentent un volume compris, suivant les séries, entre 0,1 et 0,5 ml de solution.

F. - PRELEVEMENTS DES ORGANES.

Les prélèvements sont effectués dans chaque série expérimentale à partir du 14è jour et jusqu'au 21è ou 22è jour. Les animaux sont anesthésiés à l'éther, l'hystérectomie est pratiquée par voie médiane ventrale. L'utérus prélevé est incisé, les implantations sont comptées, puis les placentas sont séparés des foetus, immédiatement séchés sur papier filtre afin d'éliminer le sang résiduel et le liquide amniotique, et pesés. On procède de même avec les foetus.

Les placentas sont alors divisés en deux groupes. Un premier groupe, destiné aux investigations histologiques, est placé dans le liquide fixateur convenablement choisi. Un deuxième groupe est rapidement congelé soit sur neige carbonique, soit dans l'azote liquide dans l'attente des dosages chimiques à effectuer (quelques heures à 1 jour).

II. - TECHNIQUES HISTOLOGIQUES -

A. - FIXATION, INCLUSIONS, COUPES.

Les placentas prélevés sont fixés, soit dans le liquide de BOUIN pour l'histologie normale, dans celui de WISLOCKY pour l'étude du glycogène, soit l'acétone glacée pour les phosphatases alcalines. Les temps de fixation adaptés à chaque cas varient entre 30 mn et 2 jours. Les pièces fixées sont incluses dans la paraffine et coupées au microtome à 5 microns.

B. - COLORATIONS.

Les données morphologiques sont obtenues en colorant les préparations à l'hémalun-éosine-safran ou au trichrome selon MASSON. La recherche du glycogène repose sur l'utilisation des réactions au CARMIN de BEST, ou à l'ACIDE-PERIODIQUE-SCHIFF avec test de la digestion salivaire. La détection des activités des phosphatases alcalines met en oeuvre une technique au glycérophosphate de sodium (GOMORI et TAKAMATSU 1939).

Toutes ces techniques, très classiques, se trouvent abondamment détaillées dans les ouvrages spécialisés d'Histologie ; nous renvoyons le lecteur à des traités tels que GABE (1968), LISON (1958) et PEARSE (1962).

III. - TECHNIQUES CHIMIQUES -

A. - DEGRE D'HYDRATATION TISSULAIRE.

Les placentas, aussitôt prélevés, sont pesés et réunis en un "pool". Ils sont soumis à une extraction selon SCHMIDT et THANNHAUSER (1945). La matière sèche délipidée (M.S.D.) ainsi obtenue est pesée jusqu'à poids constant, après un séjour dans un dessicateur sous vide à la température du Laboratoire. Le poids frais, le poids de matière sèche délipidée et le coefficient d'hydratation tissulaire (rapport du poids frais au poids sec) sont ainsi exprimés pour un ensemble de placentas issus d'une même femelle gestante. Un calcul simple permet d'évaluer ces paramètres pour chaque placenta.

B. - DOSAGE DES PROTEINES.

Le dosage des protéines est réalisé par deux méthodes selon qu'il s'adresse à l'extrait tissulaire sec délipidé ou à l'extrait obtenu après broyage dans Na Cl 0,15 M destiné à l'étude enzymologique.

Dans le premier cas, nous avons procédé au dosage de l'azote total selon la microméthode de KJELDAHL après minéralisation de la poudre sèche délipidée. Seuls ces résultats ont été retenus pour l'étude comparative des concentrations en protéines dans l'ensemble des séries expérimentales.

Les résultats sont exprimés en pourcentage d'azote, étendus aux concentrations de protéines par unité de poids sec et en quantités de protéines par placenta.

Dans le deuxième cas, la méthode de LOWRY et coll. (1951) (réactif de FOLIN) a été mise en oeuvre en analyse automatique sur TECHNICON (CROKETT et coll. 1970). Les résultats exprimés en quantités de protéines par unité de volume de l'extrait servent de référence aux activités enzymatiques.

C. - DOSAGE DES ACIDES NUCLEIQUES.

Les placentas d'une même gestante sont prélevés rapidement, pesés et immédiatement réunis dans la neige carbonique. Il est alors procédé à un fractionnement cellulaire selon SCHMIDT et THANNHAUSER selon un protocole établi par DENAMUR et coll. (1965). L'extrait sec délipidé est pesé.

Sur une partie aliquote, on réalise une hydrolyse différentielle des ARN et des ADN. Les ribonucléotides 2' et 3' obtenus après hydrolyse alcaline (24 h. à 37°) sont séparés par chromatographie sur colonne de DOWEX 1 x 8 min. 400 mesch en gradient linéaire formique-formate. Les bases puriques libérées après hydrolyse acide sont séparées sur AMBERLITE CG 120. 200 - 400 mesch en gradient linéaire d'acide chlorydrique, 0,8 N - 4 N.

La mesure de l'absorption UV (UNICAM SP 500), des composés obtenus après chromatographie, fournit l'évaluation des ARN et des ADN. Les coefficients d'extinction molaire ($\mathcal{E}$) utilisés sont les suivants :

A 260 nm, AMP : 14.600 ; GMP : 11.600 ; UMP : 9890.
A 278 nm, CMP : 12.800
(250-290) nm : 7970 pour la guanine.
(260-290) nm : 11.950 pour l'adénine.

Outre la disparition de nombreux interférents non spécifiques, cette technique présente l'avantage de permettre d'envisager la composition nucléotidique des acides dosés.

Les résultats sont exprimés en µg de phosphore d'ADN (P. ADN) ou d'ARN (P. ARN) par unité de masse tissulaire sèche (concentration) et en quantité par placenta.

D. - DOSAGE DU GLYCOGENE.

Le dosage du glycogène placentaire s'est effectué individuellement sur chacun des placentas d'une même gestante selon la technique de WALAAS et WALAAS (1950) par précipitation alcoolique du glycogène en présence de sulfate de sodium.

Le glucose libéré après hydrolyse acide est dosé selon l'adaptation de SOMOGY (1952) de la méthode de NELSON (1944). Les concentrations sont déterminées au spectrophotomètre à 550 nm (UNICAM SP 500) et exprimées en (µg) de glycogène pour 100 mg de tissu frais.

IV. - TECHNIQUES ENZYMOLOGIQUES -

A. - LACTICO DESHYDROGENASE (E.C. 1.1.1.27.).

Le dosage de la lactico-deshydrogénase (LDH) repose sur la réaction réversible :

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + H^+ \underset{2}{\overset{1}{\rightleftharpoons}} \text{Lactate} + NAD^+$$

Le sens 1 de la réaction est utilisé. On mesure à 340 nm la disparition du NADH + H^+, (technique de WROBLEWSKI et LA DUE (1955)). Le milieu d'incubation est donc constitué d'un tampon phosphate 0,1 M de ph 7,4, de pyruvate de sodium, de NADH. La lecture de l'activité enzymatique s'effectue à 340 nm (UNICAM SP 800) de 5 mn en 5 mn. La différence de densité optique (Δ DO) est exprimée en unités WROBLEWSKI. (Unités spectrophotométriques donnant une variation de 1 x 10^{-3} unité de Do par mn et par ml d'extrait à doser à 30°c.). Les résultats sont exprimés en activité LDH par mg de protéine tissulaire dosée selon LOWRY et coll. (1951).

B. - GLUCOSE 6 PHOSPHATE DESHYDROGENASE (E.C.1.1.149).

Le dosage de la Glucose 6 Phosphate-deshydrogénase (G6PDH) est réalisé selon la méthode de KIRK et coll. (1959). Il repose sur la réaction suivante :

d. Glucose-6-P + $NADP^+ \rightleftharpoons$ D glucono-lactone-6-P + NADPH + H^+

l'apparition du NADPH qui absorbe fortement à 340 nm, permet la mesure spectrophotométrique de l'activité de la glucose-6 Phosphate-deshydrogénase. Comme précédemment, les résultats expriment l'activité de la G6PDH rapportés à l'unité de masse protéique (mg).

C. - MALICO DESHYDROGENASE (E.C. 1.1.1.37).

Le dosage selon STROMINGER et LOWRY (1955) de l'activité de la Malico-deshydrogénase utilise la réaction suivante :

$$\text{Malate} + NAD^+ \rightleftharpoons \text{oxalacétate} + NADH + H^+$$

Il est basé sur l'estimation de l'apparition du NADH + H^+ que l'on lit à 340 nm pendant la conversion du malate en oxaloacétate. La réaction est effectuée en milieu tamponé à pH 7,4 , le milieu d'incubation contient : subtrat, tampon, NAD^+. La Δ Do est exprimée en unité spectrophotométrique. Les résultats sont donnés en activité par unité de poids de protéine tissulaire (mg).

D. - BETA GLUCURONIDASE (E.C. 3.2.1. 31).

L'activité de cette enzyme, qui catalyse la réaction

$$\text{D. glucuronide} + H_2O \rightleftharpoons \text{alcool} + \text{acide d. glucuronique}$$

est mesurée par la méthode de TALALAY et coll. (1946) avec les modifications introduites par FISHMAN et coll. (1948).

Les tubes en incubation contiennent 0,1 ml de β glucuronide de phénol-phtaléine de sodium (0,01 M), 0,8 ml de tampon acéto-acétique à pH 4,5 (0,01 N) et 0,1 ml d'extrait placentaire. L'incubation est réalisée 20 h au bain-marie à 38°. La réaction est alors :

glucuronide de phénol-phtaléine ——(β glucuronidase)——→ phénolphtaléine

La quantité de phénol-phtaléine apparue est lue à 552 nm. Pour chaque dosage on utilise un sérum témoin d'activité connue (VERSATOL). Les résultats sont exprimés en activité par unité de poids de protéine.

E. - PHOSPHOMONOESTERASE I. (PHOSPHATASE ALCALINE) (E.C. 3.1.3.1.).

La phosphatase alcaline est dosée par la méthode de KING dans laquelle le phénylphosphate disodique est utilisé comme substrat ; le phénol produit par l'action de la phosphatase alcaline, est dosé par le ferricyanure et l'amino antipyrine, le produit final de la réaction est lu à 520 nm par détermination autoanalytique (TECHNICON) selon la méthode proposée par CROKETT et coll. (1967 et 1970).

F. - ISOENZYMES DE LA LACTICO-DESHYDROGENASE.

La séparation électrophorétique des fractions isoenzymes de la LDH est réalisée sur bandes d'acétate de cellulose

(CHEMETRON), en tampon veronal à pH 9,2. Le temps de migration est de 75 mn, la tension aux bornes de 200 volts. Les fractions sont révélées par incubation dans un milieu contenant lactate de sodium, NAD^+, phénazine métho-sulfate et un sel de tétrazolium, le Methylthiazolyltétrazolium (MTT) selon KENNY et coll. (1968). La transparisation des bandes s'effectue en 45 secondes dans un bain d'eau, acide acétique, acétate d'éthyle (5-5-1 V/V) suivi d'un chauffage sur plaque de verre à 80°c.(RABAUD et coll. 1972). L'intensité de chaque fraction est mesurée par densitométrie sur CHROMOSCAN. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la quantité LDH totale.

G. - ISOENZYMES DE LA MALICO-DESHYDROGENASE.

La technique générale est identique à celle de la LDH. Le malate de sodium remplace le lactate dans le milieu d'incubation, le temps de migration est ici de 2 heures et le voltage appliqué aux bornes atteint 300 volts. Les autres caractéristiques sont celles décrites ci-dessus. Les résultats sont exprimés en pourcentage de l'activité MDH totale.

V. - TECHNIQUES MATHEMATIQUES (EXPRESSION STATISTIQUE DES RESULTATS) -

Nos résultats ont été, dans la plupart des cas, analysés statistiquement. Nous avons exprimé la limite de confiance de l'écart type (2σ) avec :

$$\sigma = \sqrt{\frac{x^2 n - \bar{x}^2}{n - 1}}$$

La probabilité de signification (P) des valeurs individuelles obtenues est exprimée selon les cas, à l'aide des tests de la médiane, du maximum, du t de Student. Les résultats présentant une valeur significative sont mentionnés dans le texte, la valeur de P est exprimée.

C H A P I T R E I I I

"MANIFESTATIONS PHYSIOLOGIQUES DE DESEQUILIBRES HORMONAUX EXPERIMENTAUX"

I. - INTRODUCTION ET HISTORIQUE.

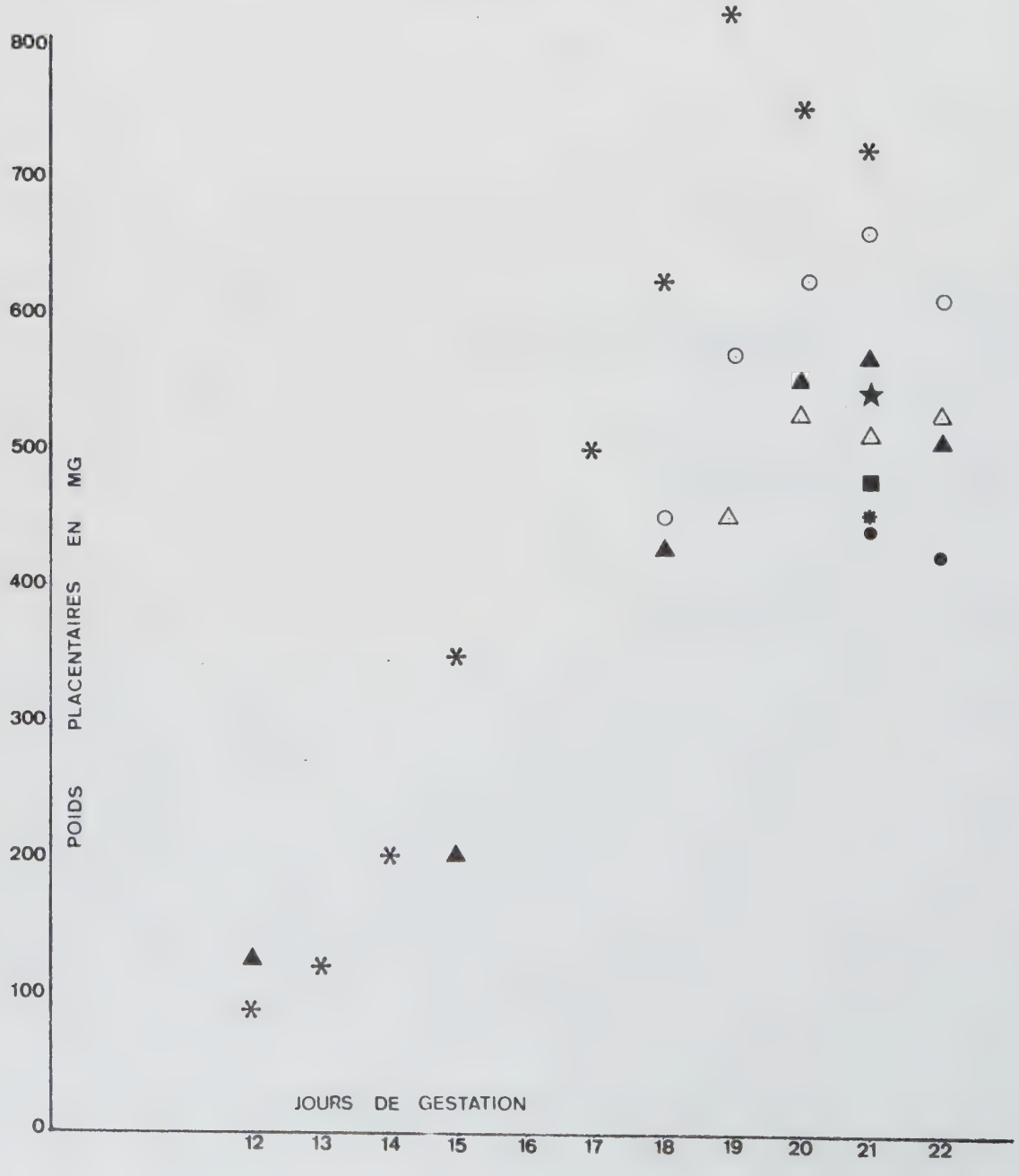
II. - RESULTATS PERSONNELS.

III. - DISCUSSION.

IV. - CONCLUSIONS.

FIG N°13 EVOLUTION PONDERALE DES PLACENTAS

✳	WINICK ET NOBLE	1966	SPRAGUE DEALEY
✸	BUTTERSTEIN ET LEATHEM	1970	» »
★	PULKINENN ET CSAPO	1969	» »
○	HOOVERMAN MEYER ET WOLF	1970	» »
▲	WIEST	1970	» »
●	ALLOITEAU ET ACKER	1962	WISTAR
■	CAMPBELL ET COLL	1953	»
△	CARPENT	1962	LONG EVANS



I. - INTRODUCTION ET HISTORIQUE -

L'évolution pondérale des placentas de Rattes en gestation normale ou expérimentale et son incidence sur les poids foetaux n'a pas fait l'objet de nombreuses études exaustives. Un grand nombre de publications fournissent des résultats, pour la plupart fragmentaires,qui portent sur des souches animales variables, ce qui se traduit par des évolutions pondérales différentes. Les données expérimentales ainsi obtenues sont réunies dans la figure n° 13. Le lecteur pourra ainsi consulter COURRIER (1945).

LYONS (1943), ALEXANDER et coll. (1955), MAROIS (1957), YOCHIM et ZARROW (1961), CARPENT (1962), STEWARD et LEATHEM (1968) et HOOVERMAN et coll. (1970) montrent que l'administration d'hormones ovariennes à des Rattes gravides castrées, retentit sur l'évolution pondérale des placentas et des foetus. ALLOITEAU et ACKER (1962) précisent cette action en définissant l'oestrogène comme le régulateur spécifique du poids placentaire. Les auteurs cités s'accordent cependant à considérer qu'aucune relation ne peut être mise en évidence entre les quantités d'hormones injectées et les poids foetaux et placentaires qui, eux-mêmes, ne varient pas en parallèle. Ces travaux ne font pas mention, pour la plupart, de deux facteurs dont l'importance a été récemment mise en évidence : à savoir:l'évolution pondérale de la femelle gestante soumise à des traitements stéroides expérimentaux dont NELSON et EVANS (1954), SALMON-LE GAGNEUR et coll.(1960) ont mis en évidence le rôle anabolisant (GREENWALD et JOHNSON (1968) et dont l'incidence est directe sur l'évolution placentaire (BOURDEL et coll. (1961)), et l'effet du nombre d'implantations sur

expérience numéro	Nombre de gestantes	Nombre de foetus vivants	Castration 12° Jour	Surrénalectomie 12° Jour	Progestérone en mg par jour	Oestradiol en µg par jour	Cortisone en mg par jour
I	53	539	-	-	-	-	-
II	28	186	+	-	-	-	-
III	25	225	+	-	5	-	-
IV	21	201	+	-	25	-	-
V	24	225	+	-	5	5	-
VI	17	112	+	-	5	50	-
VII	24	204	-	+	-	-	-
VIII	19	185	-	+	-	-	1
IX	18	183	-	+	5	-	-

TABLEAU N°I : SERIES EXPERIMENTALES

l'évolution pondérale et la résistance foetale abondament étudié par ZAMBRANA et GREENWALD (1971), BARR et coll. (1970), JENSH et coll. (1970), SHAVKUN et coll. (1970).

Nous nous sommes essayés, dans ce chapitre, à définir les possibles relations entre ces deux facteurs et l'évolution pondérale des placentas et des foetus entre le 14èet le 21è jour de gestation chez la Ratte normale ou soumise à des équilibres expérimentaux. Le rapport du poids placentaire au poids foetal (P/F) a été déterminé et discuté (LARRUE et ROQUES (1972)).

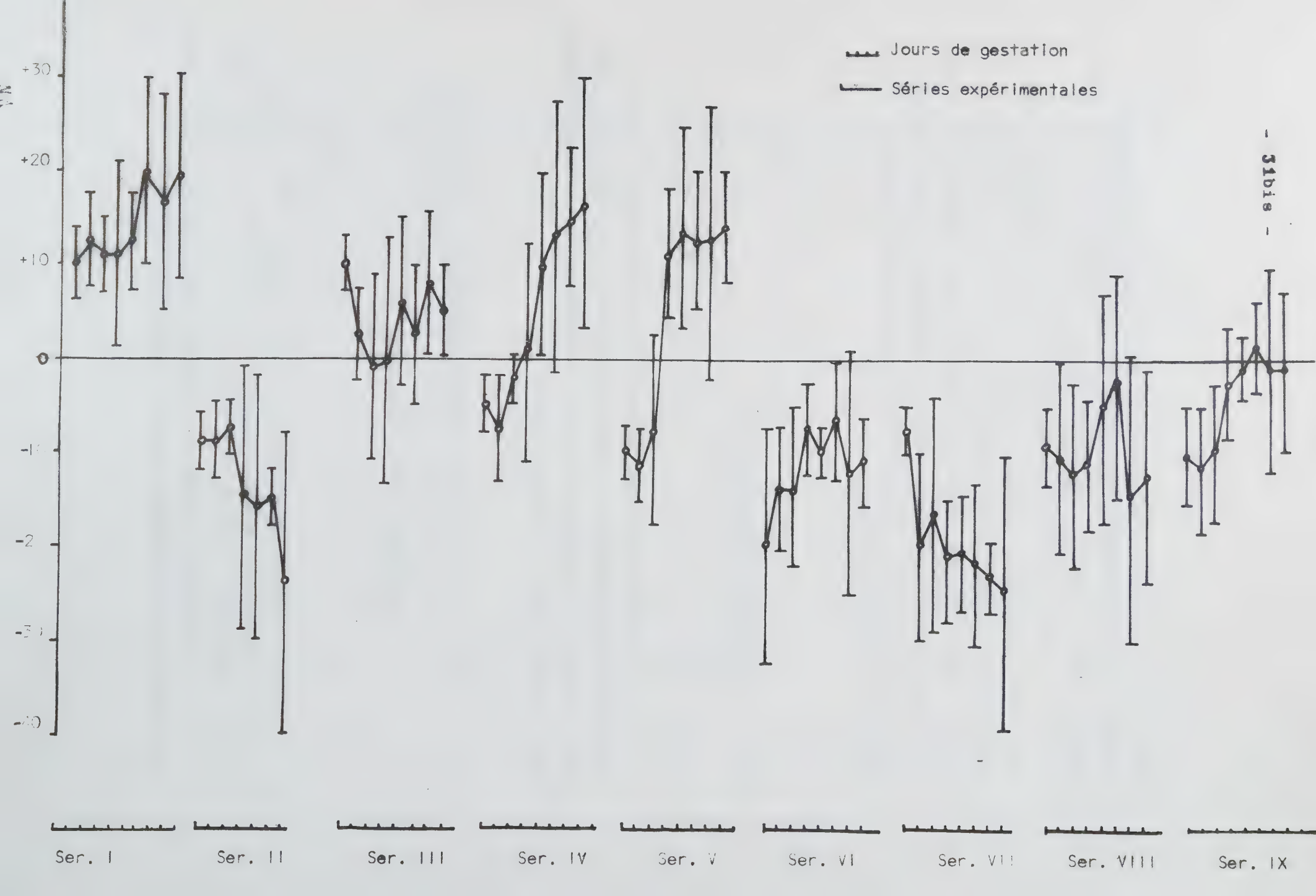
II. - RESULTATS PERSONNELS -

L'expérimentation a porté sur différentes séries expérimentales présentées dans le tableau n° I. Les techniques opératoires et les déterminations pondérales ont été effectuées comme indiqué dans le chapitre II.

A. - ROLE DES TRAITEMENTS HORMONAUX SUR LE POIDS CORPOREL DE LA GESTANTE.

Le poids corporel de la gestante est défini comme le poids total de la femelle diminué du poids des fruits (placentas + foetus).

L'évolution pondérale moyenne dans chacune des séries expérimentales est donnée dans la figure n° 14.


Jours de gestation
Séries expérimentales
+30
+20
+10
0
-2
Ser. I
Ser. II
Ser. III
Ser. IV
Ser. V
Ser. VI
Ser. VII
Ser. VIII
Ser. IX

Chez les animaux maintenus en gestation normale, l'évolution pondérale, entre le 12è et le 21è jour de la gestation, s'établit chez la femelle gravide comme ayant un accroissement moyen de 2,5 grammes par jour, de telle sorte que le gain pondéral de la mère est d'environ 20 grammes pour la période considérée.

La même évolution étudiée chez des animaux castrés laisse au contraire apparaître une perte de poids surtout marquée en fin d'expérience, de l'ordre de 25 grammes au 20è jour.

L'administration de 5 mg par jour de Progestérone, après castration, ne permet pas une évolution pondérale normale de la gestante. Ainsi qu'il apparaît entre le 15è et le 17è jour, l'amaigrissement de la mère est marqué, puis le traitement semble capable de rétablir une évolution pondérale subnormale. Le bilan final montre un gain de poids, comparé au 12è jour, d'environ 5 grammes.

L'augmentation de la quantité de Progestérone injectée (25 mg par jour) permet un meilleur bilan final. On constate en effet au 21è jour une prise de poids à peine inférieure à celle des animaux en gestation normale (15 grammes). L'évolution cependant est très différente et se divise en deux phases. Une première phase (12è - 15è jour) se différenciant par des pertes de poids d'environ 2 grammes par jour, une deuxième (16è - 21è jour) caractérisée par un gain pondéral de l'ordre de 3 grammes par jour en moyenne.

Une évolution absolument comparable dans son amplitude et ses modalités peut être décrite, après castration, lorsque le traitement appliqué est de 5 mg de Progestérone et de 5 µg d'Oestradiol par jour.

Très différente par contre apparaît l'évolution lorsqu'en présence de 5 mg de progestérone, la dose d'oestradiol est portée à 50 µg par jour. On enregistre alors une diminution pondérale des gestantes proche de 15 grammes au 21è jour. Cette amplitude est atteinte grâce à une première

période (12è - 15è jour) marquée par une chute brutale (20 g au 14è jour). La deuxième période se caractérise par un gain pondéral modéré permettant de limiter la chute du poids corporel.

La surrénalectomie intervient très efficacement sur l'évolution pondérale corporelle de la femelle gestante. Au 21è jour la perte de poids s'établit à 25 grammes en moyenne par rapport au 12è jour. Cet effet dépressif est très rapide jusqu'au 15è jour puis de l'ordre de 2 grammes par jour.

L'injection de 1 mg par jour de cortisone après surrénalectomie est inefficace sur cette action dépressive jusqu'au 16è jour où la perte de poids atteint 15 grammes, par la suite elle a une action très bénéfique qui permet le retour au poids du 12è jour (19è jour). Mais, cette action ne peut se maintenir dans les deux derniers jours et le bilan au 21è jour marque une perte de poids de 15 grammes en moyenne.

Plus efficace, apparaît l'injection de Progestérone à 5 mg par jour après surrénalectomie. Certes, l'effet dépressif est nettement marqué jusqu'au 16è jour, mais par la suite, la progestérone suffit à ramener, puis à maintenir le poids corporel de la femelle gestante au niveau de celui du 12è jour, l'amplitude négative de l'écart au 21è jour est en effet de 2,5 grammes.

B. - ROLE DES TRAITEMENTS HORMONAUX SUR LA RESISTANCE FOETALE.

Selon les traitements hormonaux utilisés, plusieurs types de réponses sont formulés. Ainsi nous observons des phénomènes avortifs avec résorption totale ou involution des

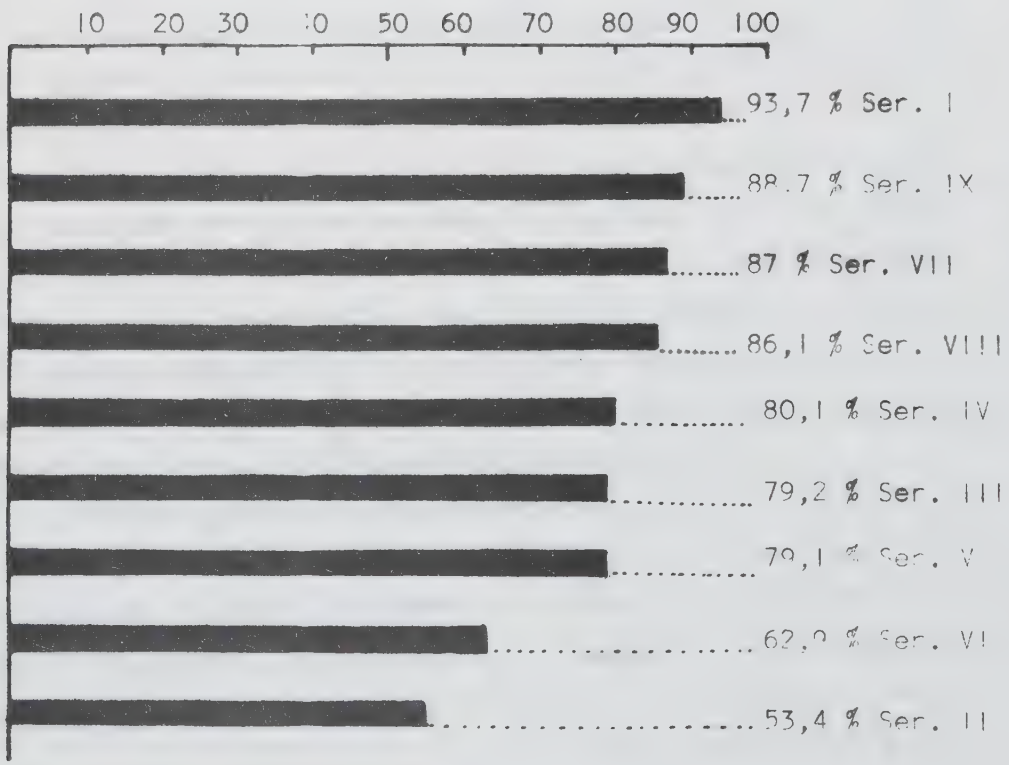


Fig. N°15 : ROLE DES TRAITEMENTS HORMONAUX SUR LA RESISTANCE FOETALE

fruits, ou des phénomènes tératogènes avec malformations ou encore de simples déformations. Cette dissociation de réponse nous permet de définir un facteur de résistance foetale égal au rapport du nombre de foetus observés vivants et morphologiquement normaux au nombre d'implantations comptées le jour du sacrifice x 100, pour chaque animal comportant au moins 1 foetus vivant ; soit : Viabilité = $\frac{\text{Nombre de foetus vivants}}{\text{Nombre d'implantations}}$ x 10

Dans chaque série expérimentale, il sera fait état du coefficient moyen de viabilité et des éventuelles modifications de ce coefficient en fonction du temps de gestation. Dans les conditions expérimentales précédemment décrites, les résultats sont les suivants (cf. Figs. 15 et 16).

Le pourcentage moyen de viabilité pour des animaux en gestation normale est de 94 %. Il ne paraît pas y avoir de modifications significatives de ce pourcentage en fonction du temps de gestation.

La castration entraîne une chute spectaculaire de la viabilité foetale, les cas d'avortements avec involutions foetales, ou de résorption totale, sont très nombreux (75 %). Les 25 % des cas restants, qui seront seuls pris en considération ici voient quelques foetus survivre, mais la viabilité, telle qu'elle a été définie ci-dessus ne dépasse pas 55 % en moyenne. Encore faut-il préciser que la durée de la gestation intervient dans l'évolution de ces pourcentages. Si 70 % des foetus implantés survivent jusqu'au 17è jour, passé ce délai, dans les 3 jours qui suivent, le pourcentage des foetus trouvés vivants n'excède pas 20 %. Nous n'avons par ailleurs, jamais réussi à obtenir des foetus vivants après le 20è jour de la gestation.

L'administration de Progestérone, après castration

Cr. x I

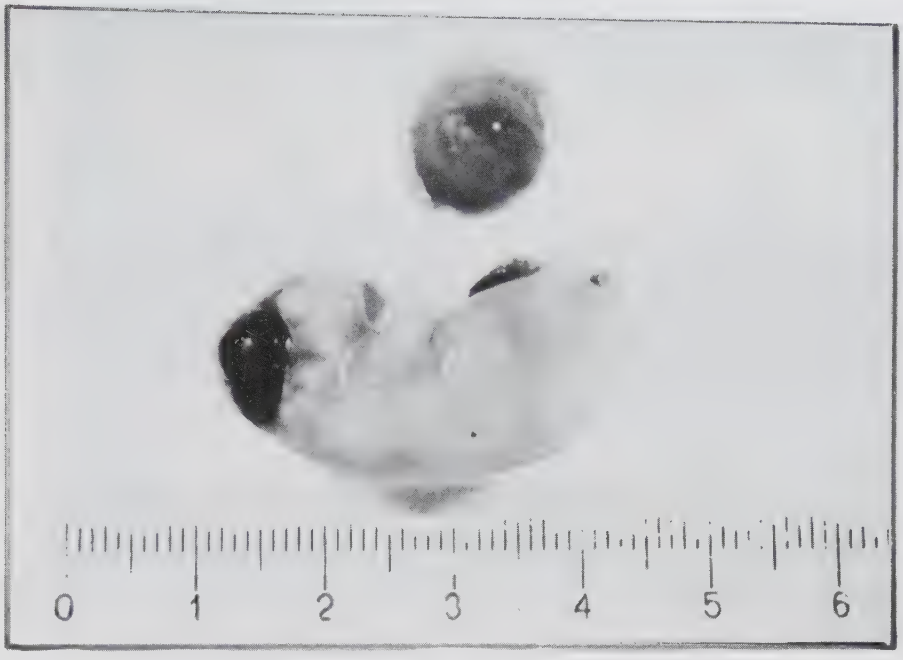
quelle que soit la dose journalière (5 ou 25 mg), permet de rétablir une viabilité de 80 %. Les résorptions totales sont rares sinon nulles et aucune évolution ne semble intervenir dans ce pourcentage en fonction du temps de gestation. Nous observons cependant dans quelques cas des déformations foetales, et des phénomènes d'hyperhydratation (P 25 mg).

Lorsque l'on injecte ensembles 5 mg de Progestérone et 5 µg d'oestradiol à l'animal castré, la viabilité foetale est nettement améliorée, là encore, elle atteint 80 % avec semble-t-il une légère diminution dans les 3 derniers jours (74 %). Nous n'avons jamais observé de résorption complète chez aucun des animaux traités.

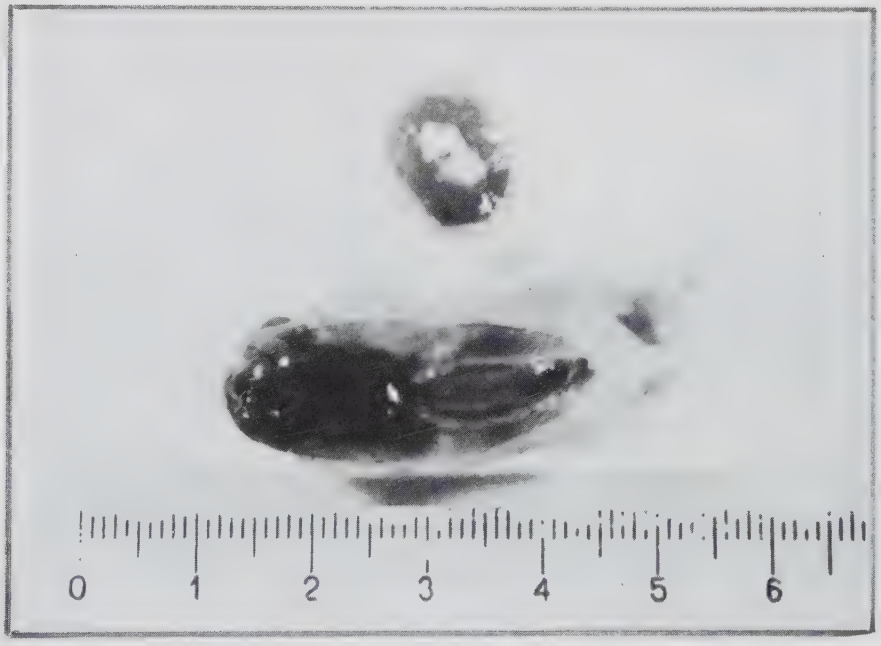
Il est loin d'en être de même chez les animaux recevant 5 mg de Progestérone et 50 µg d'oestradiol. Les involutions sont nombreuses. Les résorptions totales, bien que rares ne sont pas nulles, et 63 % seulement des foetus sont vivants chez les gestantes conservant des fruits. Ce pourcentage tend ici encore à décroître en fin de gestation (50 %) ; des déformations surviennent parfois (Fig. 17).

La surrénalectomie effectuée au 12è jour de la gestation retentit peu sur la viabilité foetale. Celle-ci atteint 87 %, des résorptions totales n'étant jamais observées. Aucune évolution ne peut être mise en évidence en fonction du temps de la gestation.

Dans ces conditions, les supplémentations hormonales agissent peu. L'adjonction de Cortisone ou de Progestérone après surrénalectomie donne des pourcentages équivalents dans leurs expressions moyennes (86 % et 89 %). Aucune évolution n'est décelable en fonction du temps de gestation.



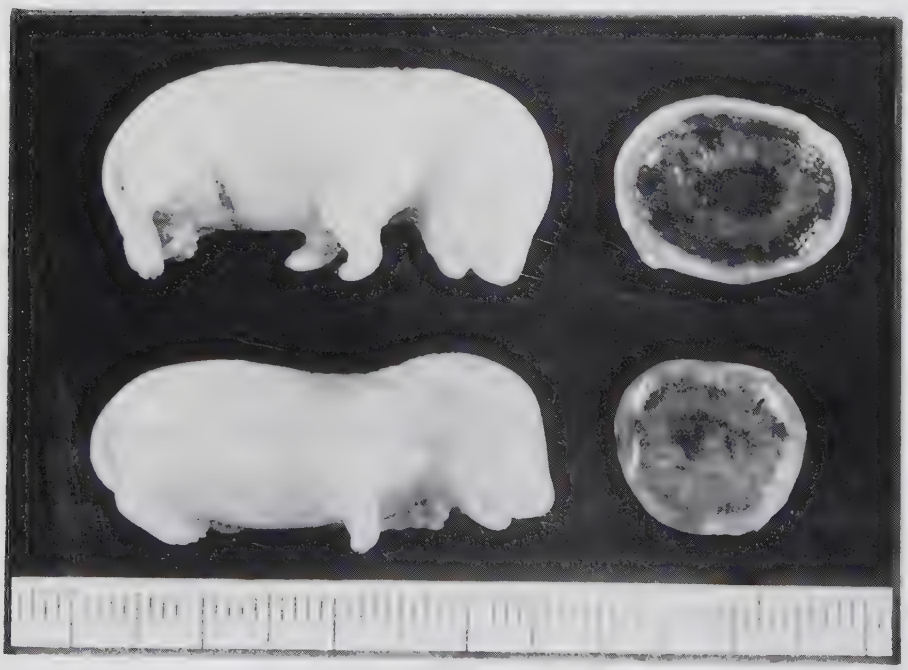
Gr. x 2 P_{25} 2Ième JOUR



Gr. x 2 $P_{5}0_{50}$ 2Ième JOUR

FIG N° I7 EXEMPLES DE DEFORMATIONS

I5ème JOUR : A DROITE DEVELOPPEMENT NORMAL
Gr. x 4 A GAUCHE GROS PLACENTA (P_5O_{IO})



2Ième JOUR . EN BAS DEVELOPPEMENT NORMAL
Gr. x 2 EN HAUT GROS PLACENTA (P_5O_{IO})

FIG N° I8 PLACENTAS HYPERTROPHIQUES

C. - EVOLUTION DES POIDS PLACENTAIRES ET DES POIDS FOETAUX.

1°) Animaux en gestation normale (Tableau II)

La croissance du placenta apparaît comme étant irrégulière avec deux périodes d'activité intense (14è - 17è jours) (18è - 19è jours) séparées par une pause (17è - 18è jours) puis amortissement progressif à partir du 19è jour, de telle sorte que le poids placentaire maximum est atteint le 21è jour. Aucune augmentation pondérale n'intervient au-delà. La croissance placentaire s'achève donc 24 H. avant la mise-bas. (Fig. n° 18).

Dans le même temps, la croissance foetale suit une évolution asynchrone de celle du placenta, modérée jusqu'au 18è jour, elle s'intensifie alors pour être très rapide aux 20è et 21è jours. Il apparaît donc une alternance nette entre les croissances du placenta et du foetus de part et d'autre des 18-19è jours. Le placenta se développe le premier, activement, le foetus plus tard mais beaucoup plus intensément.

Dans ces conditions, le rapport du ploids placentaire au poids foetal suit une évolution l'amenant d'une valeur de 1,38 au 14è jour à 0,14 au 21è jour.

2°) Animaux castrés (Tableau III)

L'évolution pondérale du placenta est continue jusqu'au 18è jour avec un maximum d'activité entre le 16è et 17è jour, elle s'amortie entre le 18 et le 19è jour. Le 19è

rs de tation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal	Poids placentaire / Poids foetal
14	6	65	81 ± 6	60 ± 5	1,38 ± 0,17
15	5	53	143 ± 6	108 ± 7	1,27 ± 0,08
16	6	69	206 ± 10	240 ± 7	0,87 ± 0,09
17	7	75	288 ± 8	395 ± 9	0,73 ± 0,05
18	8	81	323 ± 9	755 ± 16	0,44 ± 0,05
19	11	90	408 ± 6	1242 ± 35	0,34 ± 0,06
20	6	63	456 ± 11	2046 ± 22	0,23 ± 0,02
21	4	45	486 ± 14	3256 ± 35	0,14 ± 0,02

TABLEAU N° II : ANIMAUX TEMOINS EN GESTATION NORMALE

urs de station	Nombre de Gestantes	Nombre de Foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	5	50	76 ± 7	52 ± 4	1,57 ± 0,22
15	3	29	136 ± 10	117 ± 8	1,19 ± 0,22
16	6	47	182 ± 5	179 ± 6	0,95 ± 0,12
17	2	17	269 ± 21	530 ± 33	0,78 ± 0,08
18	3	14	314 ± 34	642 ± 48	0,49 ± 0,05
19	4	21	337 ± 27	1260 ± 63	0,27 ± 0,01
20	3	8	330 ± 41	1683 ± 47	0,20 ± 0,02

TABLEAU N° III : ANIMAUX CASTRES

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	3	35	83 ± 7	51 ± 4	1,81 ± 0,15
15	3	28	118 ± 13	111 ± 10	1,04 ± 0,10
16	3	37	245 ± 11	302 ± 11	0,89 ± 0,04
17	3	25	263 ± 17	420 ± 8	0,66 ± 0,05
18	4	31	416 ± 22	690 ± 18	0,58 ± 0,08
19	4	19	460 ± 32	1314 ± 71	0,34 ± 0,03
20	3	28	490 ± 28	1929 ± 31	0,24 ± 0,04
21	2	22	487 ± 53	2841 ± 55	0,15 ± 0,03

TABLEAU N° IV : ANIMAUX CASTRES RECEVANT 5 mg PAR JOUR DE PROGESTERONE

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	2	19	93 ± 9	60 ± 3	1,57 ± 0,11
15	2	16	151 ± 13	107 ± 11	1,41 ± 0,10
16	2	16	216 ± 13	224 ± 13	0,95 ± 0,01
17	4	39	321 ± 13	423 ± 8	0,78 ± 0,08
18	3	40	376 ± 11	731 ± 17	0,53 ± 0,06
19	3	24	403 ± 24	1310 ± 36	0,30 ± 0,03
20	2	21	524 ± 36	2308 ± 34	0,23 ± 0,01
21	3	26	698 ± 50	3429 ± 99	0,20 ± 0,02

TABLEAU N° V : ANIMAUX CASTRES RECEVANT 25 mg PAR JOUR DE PROGESTERONE

jour marque l'évolution maximale du poids placentaire qui régresse dès le 20è jour.

Les foetus s'accroissent très fortement entre 18 et 19 jours mais ne peuvent maintenir leur développement)à ce niveau, et entre 19 et 20 jours celui-ci est assez fortement freiné.

Le rapport P/F varie de 1,57 à 0,20 entre le 14è et le 20è jour ; son évolution est presque régulière et s'écarte peu de celle des animaux en gestation normale.

3°) Animaux castrés recevant 5 mg de PROGESTERONE par jour (Tableau IV)

Le poids placentaire moyen des animaux ainsi traités s'accroît d'une manière continue et progressive du 14è au 20è jour avec un maximum d'activité entre 17 et 18 jours. L'amortissement survient relativement rapidement et dès le 20è jour, le poids maximum est atteint et commence une régression légère.

Les foetus suivent une courbe d'accroissement normale jusqu'au 20è jour mais par la suite leur développement est amorti.

L'évolution du rapport P/F ne laisse pas apparaître de modifications majeures. Il est de 1,81 au 14è jour et de 0,15 au 21è jour

4°) Animaux castrés recevant 25 mg de PROGESTERONE par jour (Tableau V)

Le développement placentaire passe par deux périodes

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	3	26	83 ± 7	50 ± 4	1,45 ± 0,06
15	3	32	122 ± 8	115 ± 4	0,91 ± 0,13
16	3	26	191 ± 8	197 ± 11	0,97 ± 0,06
17	2	17	230 ± 14	431 ± 10	0,60 ± 0,02
18	2	25	348 ± 10	730 ± 20	0,51 ± 0,04
19	3	25	461 ± 17	1078 ± 29	0,49 ± 0,06
20	5	44	547 ± 25	2397 ± 33	0,23 ± 0,02
21	3	30	508 ± 30	3720 ± 60	0,14 ± 0,03

TABLEAU N° VI : ANIMAUX CASTRES RECEVANT 5 mg PAR JOUR DE PROGESTERONE ET 5 µg D'OESTRADIOL PAR JOUR

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	2	18	62 ± 17	40 ± 8	1,53 ± 0,14
15	3	8	125 ± 19	96 ± 13	1,20 ± 0,12
16	3	18	224 ± 32	213 ± 9	1,09 ± 0,05
17	2	15	237 ± 19	330 ± 9	0,63 ± 0,02
18	2	23	294 ± 31	645 ± 24	0,50 ± 0,05
19	2	14	369 ± 37	1018 ± 50	0,55 ± 0,01
20	2	16	354 ± 28	2150 ± 61	0,17 ± 0,01
21	2	9	420 ± 94	3252 ± 62	0,13 ± 0,02

TABLEAU VII : ANIMAUX CASTRES RECEVANT 5 mg DE PROGESTERONE ET 50 µg D'OESTRADIOL PAR JOUR

d'activité intense. La première se situe entre le 15è et le 17è jour, elle est suivie par une période d'amortissement de 2 jours et la croissance reprend, très rapide, les 20è et 21è jours.

Les foetus, quant à eux, suivent une courbe de croissance normale, régulière et progressive, en tous points identique à celle des animaux en gestation normale, bien qu'une légère hypertrophie puisse être mise en évidence à partir du 19è jour. (Fig. n° 19).

Le rapport du poids placentaire au poids foetal traduit bien ces variations, il est encore de 0,20 au 21è jour.

5°) Animaux castrés recevant 5 mg par jour de PROGESTERONE et 5 µg d'OESTRADIOL (Tableau VI)

L'augmentation pondérale placentaire est d'abord lente et progressive jusqu'au 17è jour. Elle devient très rapide du 17è au 20è jour et cesse totalement alors même que s'ébauche une nette régression à partir du 20è jour. La croissance foetale, régulière jusqu'au 19è jour est très active par la suite (20 - 21 jours).

Ainsi le rapport P/F reste élevé jusqu'au 17è jour, mais du fait de la croissance rapide du foetus à ce moment, devient égal à celui des animaux en gestation normale par la suite.

6°) Animaux castrés recevant 5 mg par jour de PROGESTERONE et 50 µg d'OESTRADIOL (Tbl. VII)

La croissance placentaire paraît anarchique avec

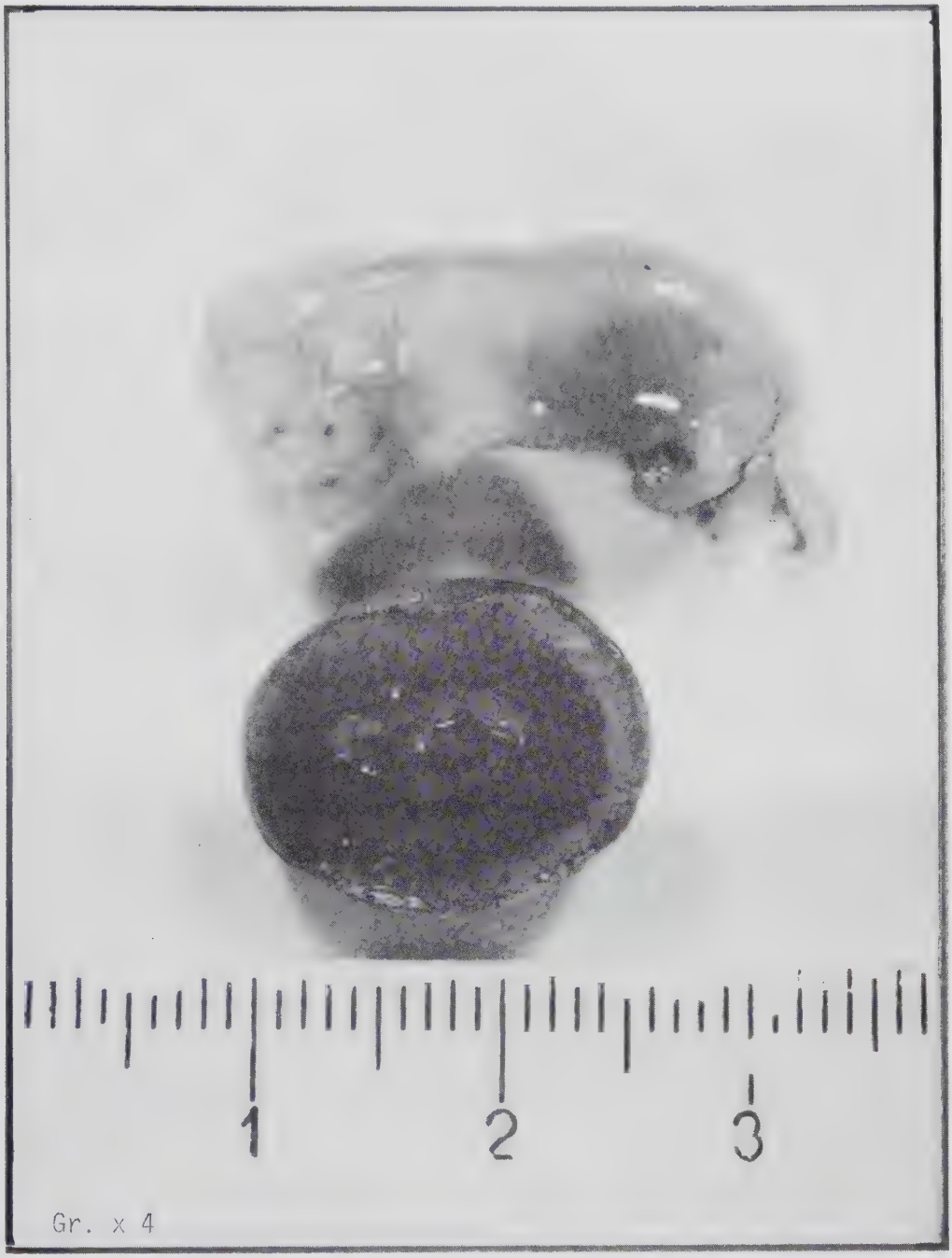


FIG N° I9 EXEMPLE DE PLACENTA HYPERTROPHIQUE
(T_{25} 2ième JOU

alternance de périodes rapides et de périodes lentes, il intervient un phénomène d'amortissement en fin de gestation à partir du 19è jour.

Les foetus évoluent lentement jusqu'au 17è jour où ils sont encore très inférieurs aux témoins, mais à partir de ce jour, une croissance très rapide leur permet de revenir au niveau des animaux en gestation normale au 21è jour.

Le rapport P/F varie de I,5 à O,13 du 14è au 21è jour, il reste très élevé jusqu'au 16è jour, comparable aux témoins du 17è au 19è et inférieur par la suite.

7°) Animaux surrénalectomisés (Tableau VIII)

La croissance placentaire présente dans le dernier tiers de la gestation 2 périodes d'hyperactivité. La première (14 - 15 jours) permet d'obtenir des placentas hypertrophiques à ces dates. Elle est suivie d'une période pratiquement inactive (16 - 17è jours) où la croissance est très réduite, puis, aux 18 et 19è jours une nouvelle poussée du développement fait atteindre aux placentas leur poids maximum (19è jour). A partir de cette date commence une régression placentaire modérée qui se prolonge jusqu'au 21è jour.

Les foetus suivent une évolution comparable avec 2 périodes d'activité intense et un amortissement relatif en fin de gestation qui explique leur faible développement comparatif.

Le rapport P/F se signale par des valeurs très élevées aux 14 et 15è jours, il est normal ensuite.

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	3	24	93 ± 9	40 ± 4	2,40 ± 0,11
15	3	17	165 ± 7	109 ± 7	1,61 ± 0,23
	4	39	204 ± 9	246 ± 7	0,85 ± 0,04
17	3	26	195 ± 14	292 ± 9	0,73 ± 0,02
18	4	36	261 ± 11	622 ± 16	0,41 ± 0,04
19	2	18	377 ± 18	1126 ± 31	0,35 ± 0,03
20	2	16	355 ± 14	1664 ± 47	0,21 ± 0,01
21	3	28	353 ± 18	2590 ± 63	0,14 ± 0,04

TABLEAU N° VIII = ANIMAUX SURRENALECTOMISES

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	3	21	55 ± 5	46 ± 5	1,24 ± 0,12
15	2	22	118 ± 8	126 ± 8	0,94 ± 0,03
16	4	41	160 ± 8	202 ± 10	0,92 ± 0,04
17	2	21	199 ± 12	354 ± 15	0,55 ± 0,01
18	2	17	247 ± 27	617 ± 25	0,43 ± 0,03
19	2	26	327 ± 14	1129 ± 21	0,28 ± 0,01
20	2	16	389 ± 41	1240 ± 65	0,27 ± 0,06
21	2	22	419 ± 24	2647 ± 70	0,16 ± 0,02

TABLEAU N° IX : ANIMAUX SURRENALECTOMISES RECEVANT 1 mg PAR JOUR DE CORTISONE

Jours de gestation	Nombre de gestantes	Nombre de foetus	Poids placentaire mg	Poids foetal mg	Poids placentaire / Poids foetal
14	2	22	60 ± 6	38 ± 4	1,56 ± 0,18
15	2	27	110 ± 6	105 ± 6	1,04 ± 0,02
16	3	23	178 ± 9	199 ± 5	0,88 ± 0,8
17	2	17	171 ± 18	203 ± 10	0,85 ± 0,04
18	2	21	298 ± 21	737 ± 19	0,39 ± 0,01
19	2	21	332 ± 14	1157 ± 23	0,29 ± 0,01
20	3	30	381 ± 13	1409 ± 16	0,26 ± 0,02
21	2	22	348 ± 19	2546 ± 71	0,13 ± 0,02

TABLEAU N° X : ANIMAUX SURRENALECTOMISES RECEVANT 5 mg PAR JOUR DE PROGESTERONE

8°) Animaux surrénalectomisés recevant 1 mg par jour de CORTISONE (Tableau IX)

Les placentas sont petits au 14è jour, leur développement est lent jusqu'au 17è, et peut être considéré comme normal par la suite. Mais le retard accumulé jusqu'au 17è jour ne leur permet pas d'atteindre un développement comparable à celui des animaux témoins.

Le développement foetal est du même ordre. Les foetus, petits au 14è jour se développent régulièrement avec cependant un fort amortissement au 20è jour ce qui les rend très petits par rapport au témoin au terme de la gestation.

Le rapport P/F passe de 1,24 à 0,16, il est voisin de la normale bien qu'un peu fort en fin de gestation.

9°) Animaux surrénalectomisés recevant 5 mg de PROGESTERONE par jour (Tableau X)

Le développement placentaire suit une évolution absolument analogue à celle de la série surrénalectomisée, 2 phases de croissance intense (14è-15è jours, 17è-18è jours) séparées par une période de latence (15è - 17è jours) et suivies pas une phase d'amortissement très nette (20-21) qui fait que le poids maximum est pratiquement atteint au 19è jour.

Les foetus sont les plus petits obtenus dans nos séries expérimentales. Peu développés au 14è jour, ils ne paraissent pas pouvoir atteindre le niveau des normaux et de plus, subissent en fin de gestation (20-21) un retard très important du développement pondéral.

Le rapport P/F élevé au 14è jour (1,56) décroît vers des valeurs normales en fin de gestation (0,14).

De l'étude qui précède, on peut conclure que le développement du placenta n'est pas un phénomène régulier mais présente dans le dernier tiers de la gestation une certain nombre de phases d'accélération.

Une de ces phases doit cependant se situer entre le 12è et le 14è jour, les différences pondérales trouvées entre les séries expérimentales au 14è jour de la gestation, ne peuvent s'expliquer autrement (le choc opératoire n'étant pas en cause, les réponses étant soit dans le sens d'une accélération, soit dans le sens d'un ralentissement) ; le rôle de la Progestérone paraît essentiel après castration dans cette phase primaire (CSAPO et WIEST (1969)).

Par la suite un des effets majeurs des déséquilibres hormonaux réalisés est de décaler dans le temps les différentes périodes d'activité, ce décalage entraînant un "vieillissement" placentaire plus ou moins précoce selon les séries expérimentales. Précoce chez les castrés et surrénalectomisés recevant ou non de la Progestérone (19è jour), légèrement avancé dans les séries III et V, quasi normal dans la série VII et certainement retardé dans les séries IV et VI ; le phénomène paraît indépendant du poids placentaire atteint en fin de gestation.

Ces modifications se répercutent en général chez les foetus qui varient dans le même sens que les placentas. Nous n'avons jamais observé d'opposition dans les réponses des placentas et des foetus à un traitement hormonal, par contre l'amplitude des réponses est variable. Les foetus pa-

raissent plus sensibles dans le sens hypertrophique à la présence d'Oestradiol, les placentas quant à eux répondent dans le même sens, en présence d'une surcharge de Progestérone.

Il est certain que le seul facteur hormonal ovarien ne suffit pas à expliquer l'évolution pondérale des fruits, les expériences de surrénalectomie le montrent bien qui permettent, pour un équilibre ovarien normal, de mettre en évidence un sous-développement des fruits pour lequel la diminution du métabolisme maternel ne suffit pas à expliquer l'origine.

Ainsi, des déséquilibres hormonaux profonds se traduisent le plus souvent par : un effondrement pondéral corporel de la femelle gestante et une diminution de la résistance foetale donnant des résorptions précoces, des involutions plus tardives, ou une survie avec ou sans déformations. Ces deux phénomènes paraissent étroitement dépendants et doivent être considérés comme les réponses à l'agression commise sur l'organisme maternel. Dans ces conditions, l'évolution pondérale des fruits doit être envisagée comme une fonction de l'évolution pondérale de la gestante variant en raison inverse de la résistance foetale. Ainsi, pour une même diminution corporelle des mères, la diminution pondérale des placentas et des foetus sera d'autant plus forte que la résistance foetale sera grande et inversement.

Afin de mieux cerner le problème envisagé, nous nous sommes livrés à une étude comparative des resultats expérimentaux à l'aide de tests statistiques.

Après avoir évalué le coefficient de sécurité de la moyenne, et pour mieux déterminer si les évolutions enregistrées pouvaient être significatives, nous avons soumis l'ensemble de nos résultats à des tests statistiques sur les moyennes.

D. - ÉTUDE COMPARATIVE DES INFLUENCES HORMONALES.

Les figures 20, 21 et 22 donnent les valeurs des poids placentaires et foetaux et des rapports P/F pour l'ensemble des séries expérimentales, (les signes I exprimant les coefficients de sécurité de la moyenne).

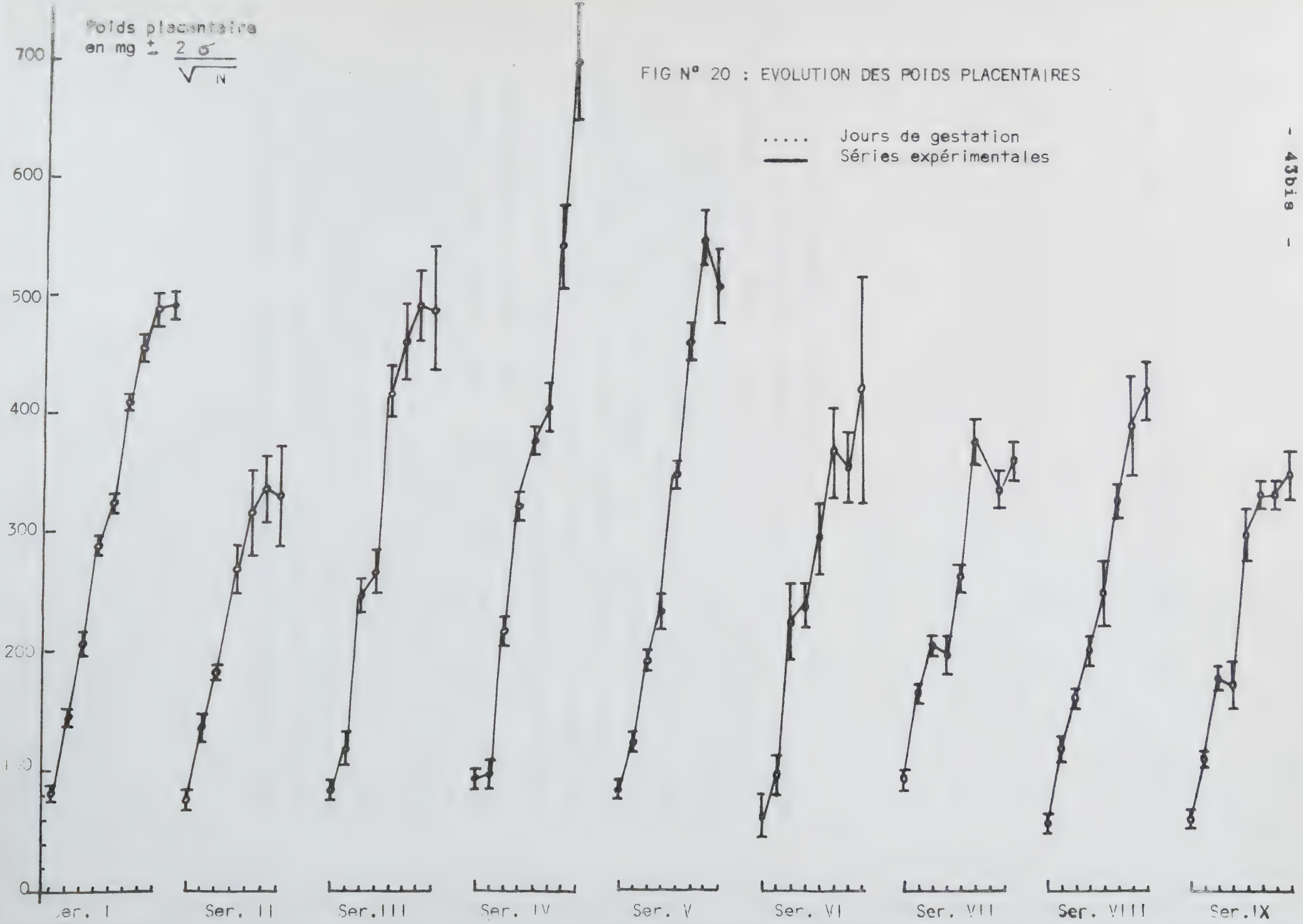
1°) Castration

Dans les conditions ci-dessus définies : faible viabilité foetale, diminution pondérale corporelle de la mère, l'évolution des fruits peut se résumer ainsi : les placentas sont plus petits que dans la série en gestation normale ($P \leqslant 0,01$) en ce qui concerne l'évolution générale. Quotidiennement, la diminution n'est significative qu'aux 19 et 20è jours ($P \leqslant 0,01$). Il en est de même en ce qui concerne les foetus, l'évolution générale est significativement inférieure ($P \leqslant 0,01$) à celle des témoins mais les valeurs journalières n'atteignent des différences significatives qu'au 20è jour.

Le rapport P/F ne subit que des variations modérées ; ses valeurs, plutôt supérieures, jusqu'au 19è jour, à celles des animaux en gestation normale, sont inférieures par la suite mais non significatives sauf au 19è jour ($P \leqslant 0,01$).

La castration, lorsqu'elle est compatible avec le maintien de foetus vivants n'a pas d'effet majeur sur ceux-ci pris individuellement, les variations enregistrées étant généralement de faible amplitude. Tout se passe comme s'il s'installait une économie restrictive aux dépends de la mère (chute de

FIG N° 20 : EVOLUTION DES POIDS PLACENTAIRES



poids corporel) et des embryons (forte mortalité) qui concourent à assurer un développement sub-normal des foetus restants.

2°) Castration + 5 mg de PROGESTERONE

L'influence de l'injection quotidienne de 5 mg de Progestérone après castration est surtout marquée en ce qui concerne les placentas. Ceux-ci accusent un développement proche de celui des animaux castrés jusqu'au 17è jour, nettement accéléré par la suite. Cependant, comparés à ceux de la série témoin, les placentas, malgré un effet hypertrophique apparu au 17è jour qui s'atténue au 20è ne sont pas significativement différents des placentas témoins.

Les foetus sont comparables aux castrés jusqu'au 17è jour. Par la suite, ils présentent un développement accéléré significatif. Comparés aux témoins, ils apparaissent identiques jusqu'au 18è jour avec une tendance hypertrophique peu marquée, mais deviennent par la suite beaucoup plus petits que les foetus témoins. L'évolution générale laisse apparaître une régression pondérale significative ($P \leqslant 0,05$) par rapport aux témoins.

Le rapport P/F, hormis le 14è jour, est inférieur à celui des animaux castrés jusqu'au 17è jour, supérieur ensuite jusqu'au 19è jour ($P \leqslant 0,01$). Il reste toujours comparable à celui des animaux témoins.

3°) Castration + 25 mg par jour de PROGESTERONE

Les placentas suivent une évolution pondérale peut différente de celle de la série III jusqu'au 19è jour. Au-delà,

apparaît une accélération très rapide de la croissance placentaire ($P \leqslant 0,01$). Comparés à ceux des animaux castrés, ces placentas sont toujours très nettement hypertrophiques. Ils restent cependant comparables aux animaux témoins jusqu'au 17è jour, au-delà, ils doivent être considérés comme hypertrophiques d'une manière significative ($P \leqslant 0,01$).

Les foetus sont très généralement comparables à ceux de la série III, la tendance hypertrophique ne s'affirme qu'à partir du 20è jour ($P \leqslant 0,01$). Par rapport aux animaux castrés, les foetus sont toujours nettement hypertrophiques ($P \leqslant 0,01$), alors que comparés aux témoins, l'augmentation pondérale n'est significative qu'après le 17è jour.

Une fois encore, placentas et foetus croissent en parallèle, le rapport P/F, souvent inférieur à celui des animaux ne recevant que 5 mg de Progestérone (série III), est cependant légèrement supérieur à celui des animaux castrés et témoins du fait de la plus forte amplitude relative de la prise de poids placentaire par rapport à la prise de poids foetale ; mais il n'atteint des valeurs significatives qu'au 21è jour ($P \leqslant 0,01$).

4°) Castration + 5 mg de PROGESTERONE et 5 µg d'OESTRADIOL

Les poids placentaires restent au niveau de ceux des animaux castrés jusqu'au 17è jour, ils sont beaucoup plus élevés par la suite d'une manière significative ($P \leqslant 0,01$). Comparés à ceux de la série témoin, les placentas, nettement inférieurs jusqu'au 17è jour connaissent une phase de croissance accélérée qui les rend plus développés à partir du 18è jour ($P \leqslant 0,01$). L'évolution générale dans le dernier tiers de

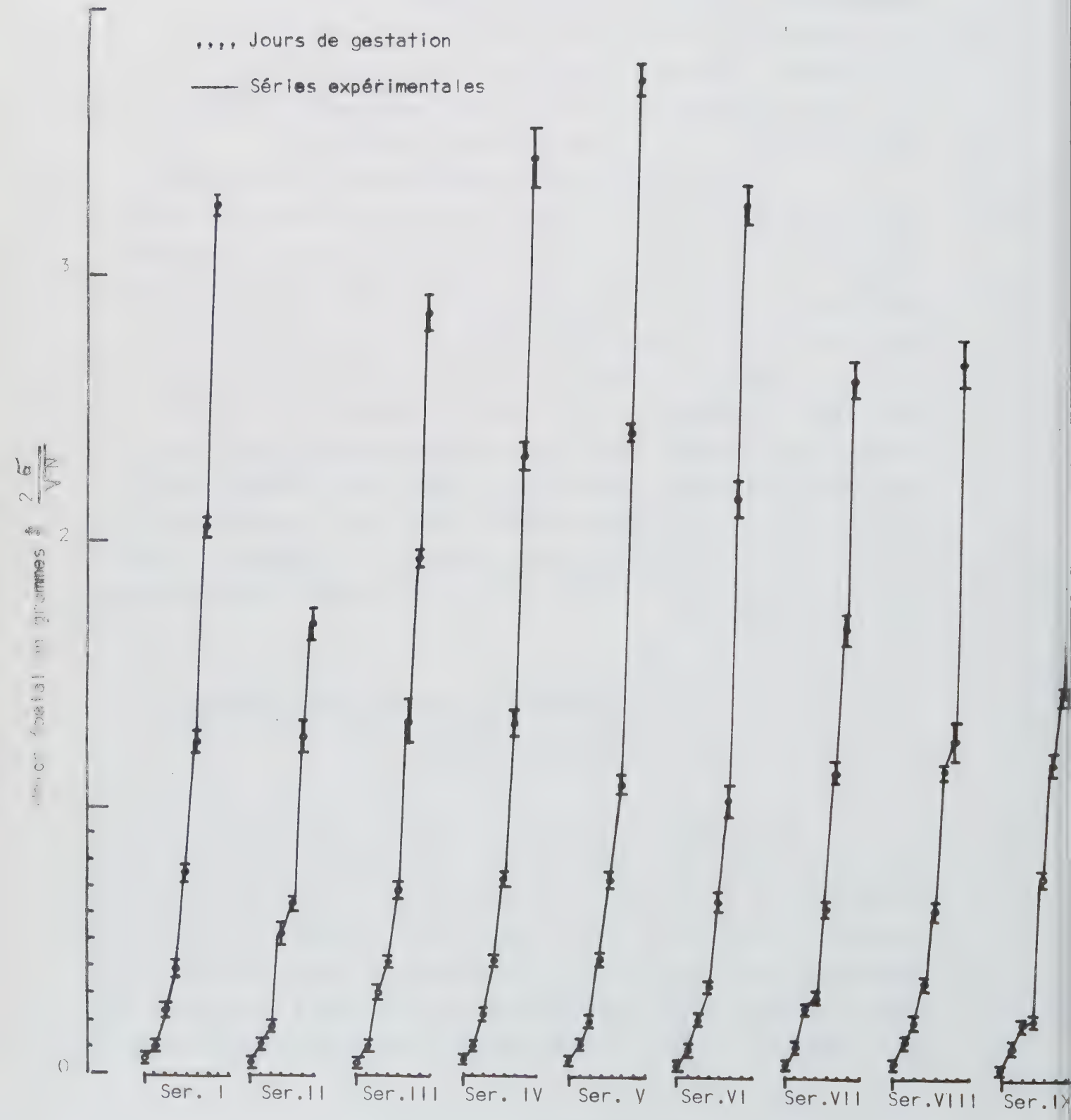


FIG. N° 21 : EVOLUTION DES POIDS FOETAUX

la gestation indique cependant une tendance hypertrophique non significative.

Les foetus suivent une évolution parallèle, comparable aux castrés, (tendance hypertrophique non significative). Ils n'apparaissent nettement plus gros qu'au 20è jour ($P \leqslant 0,01$). Cette tendance se confirme lorsqu'on les compare aux témoins, identiques jusqu'au 20è jour, ils s'affirment hypertrophiques au-delà ($P \leqslant 0,01$).

Du fait de l'étroit parallèlisme entre développement placentaire et foetal, le rapport P/F varie peu, comparé à celui des animaux castrés ou en gestation normale. Il faut noter cependant que l'Oestradiol en synergie avec la Progestérone paraît exercer une action positive sur le développement, plus marquée sur les foetus que sur les placentas ($P < 0,05$).

5°) Castration + 5 mg de PROGESTERONE + 50 µg d'OESTRADIOL

Les poids placentaires dans ces conditions sont nettement inférieurs à ceux de la série V ($P \leqslant 0,01$ à partir du 16è jour), plutôt inférieurs à ceux de la série castrée mais sans signification, ils ressortent inférieurs à ceux des animaux en gestation normale d'une manière très significative à partir du 20è jour et lorsque l'on considère l'évolution dans l'ensemble du dernier tiers de la gestation ($P \leqslant 0,01$).

Les foetus suivent la même évolution, toujours inférieurs à ceux de la série V ($P \leqslant 0,01$), toujours comparables à ceux de la série castrée sauf au 20è jour où ils sont supérieurs ($P \leqslant 0,01$), ils apparaissent inférieurs à ceux de la série en gestation normale, sans tendance significative

cependant dans les deux derniers jours.

Comparés à ceux de la série V, les rapports P/F supérieurs jusqu'au 17è jour, souvent de manière significative, atteignent des valeurs très proches par la suite puis deviennent nettement inférieurs à partir du 20è jour ($P \leq 0,01$). Par rapport à ceux des animaux castrés nous n'enregistrons pas de variations significatives et, du fait de la diminution pondérale enregistrée également sur les placentas et sur les foetus, en temps et en amplitude, le rapport P/F garde des valeurs journalières proches de celles des animaux en gestation normale.

6°) Surrénalectomie

L'évolution pondérale placentaire est perturbée. A une hypertrophie significative aux 14è et 15è jours ($P \leq 0,01$), succède une phase dépressive qui engendre une diminution pondérale significative par rapport aux témoins jusqu'en fin de gestation ($P \leq 0,01$).

Les foetus restent remarquablement petits. Quel que soit le jour de la gestation, ils sont toujours nettement inférieurs aux foetus témoins ($P \leq 0,01$).

Remarquablement élevé, aux 14è et 15è jours ($P \leq 0,01$), le rapport P/F se rapproche de celui des animaux témoins par la suite et ne peut être considéré comme significativement différent.

7°) Surrénalectomie + 1 mg de CORTISONE

L'effet majeur du traitement par la Cortisone après

FIG. N° 22 : EVOLUTION DU RAPPORT DU POIDS PLACENTAIRE AU POIDS FOETAL

surrénalectomie est d'annuler l'augmentation pondérale des 14è et 15è jours. Les placentas sont en effet inférieurs à ceux des animaux surrénalectomisés jusqu'au 16è jour ($P \leqslant 0,01$), ils sont comparables par la suite. Ainsi ils demeurent très inférieurs à ceux des témoins tout au long de la gestation ($P \leqslant 0,01$).

Les poids foetaux restent proches de ceux des animaux surrénalectomisés mais très inférieurs à ceux des animaux témoins ($P \leqslant 0,01$).

Le rapport P/F très inférieur à celui des animaux surrénalectomisés jusqu'au 16è jour ($P \leqslant 0,01$), accuse une tendance légèrement supérieure par la suite mais non significative. Comparé à celui des témoins, il reste souvent inférieur, parfois significativement, jusqu'au 19è jour puis il atteint des valeurs légèrement supérieures.

8°) Surrénalectomie + 5 mg de PROGESTERONE

Les placentas dans cette série expérimentale suivent une évolution pondérale très proche de la précédente. L'hypertrophie apparue après surrénalectomie les 14è et 15è jours est annulée et les placentas restent inférieurs à ceux de la série VII jusqu'au 17è jour ($P \leqslant 0,05$), par la suite ils arrivent au niveau des placentas surrénalectomisés. Ils restent donc inférieurs à ceux de la série témoin dans des proportions très significatives ($P \leqslant 0,01$).

Les foetus, très petits jusqu'au 17è jour, ($P \leqslant 0,01$) atteignent des poids comparables aux surrénalectomisés ensuite. Ils sont donc toujours très nettement plus petits que ceux de la série témoin ($P \leqslant 0,01$).

Le rapport P/F atteint jusqu'au 17è jour des valeurs supérieures à celles du lot traité par la Cortisone ; cette tendance s'annule par la suite. Les valeurs, comparées à celles de la série surrénalectomisée, sont significativement inférieures aux 14e et 15è jours mais pas par la suite. Aucune évolution notable ne doit être recherchée dans les valeurs du rapport P/F comparées à celles atteintes chez les animaux témoins.

III. - DISCUSSION -

Des résultats que nous avons enregistrés après ovariectomie sans supplémentation hormonale, il nous paraît opportun de dégager les faits suivants :

La castration entraîne une chute du poids corporel de la femelle gestante accompagnée, lorsqu'elle est pratiquée au 12è jour, d'une très forte mortalité foetale ; 75 % des animaux avortent, pour les 25 % qui maintiennent leur gestation, la moitié seulement des foetus vivants sont morphologiquement normaux. Les placentas dans ces cas sont plus petits que ceux des animaux en gestation normale, la diminution est particulièrement nette en fin de gestation, il en est de même des foetus. Le rapport P/F, du fait de la diminution pondérale des placentas et des foetus reste comparable à celui des animaux témoins.

Ces résultats sont en contradiction avec ceux de CSAPO (1958) qui note après ovariectomie, dans les cas où la

gestation peut se poursuivre, des placentas hypertrophiques ; mais cet auteur pratique la castration généralement le 15è jour.

Les supplémentations hormonales réalisées après castration permettent à de nombreux auteurs (VAN DER VIES et FEENSTRA (1967)), (PULKKINEN et CSAPO (1969)) de constater une hypertrophie placentaire sans augmentation pondérale des foetus. Comparer ces résultats reste cependant très difficile, la période de castration varie entre le 11è et le 14è jour, ainsi que les traitements hormonaux réalisés, en particulier en ce qui concerne les doses et le rapport de l'oestrogène à la progestérone injectés.

Pour notre part, nous avons pu constater que 5 mg par jour de Progestérone injectés à la Ratte gestante après ovariectomie au 12è jour, ne sont pas compatibles avec une évolution pondérale normale de la gestante. La mortalité foetale est relativement faible mais significativement supérieure à celle des animaux témoins. Les poids placentaires sont comparables à ceux des animaux témoins, les poids foetaux sont par contre légèrement inférieurs. Le rapport P/F cependant peut toujours être considéré comme voisin de celui des animaux témoins.

L'augmentation de la dose de Progestérone ne permet pas une évolution normale du poids corporel de la gestante, bien que le bilan final soit identique à celui des animaux témoins, il est caractérisé par une phase fortement dépressive jusqu'au 15è jour. La mortalité foetale faible, est cependant nettement supérieure à celle des animaux témoins. Les placentas évoluent vers une hypertrophie nette à partir du 17è jour, de même que les foetus. Le rapport P/F n'est significativement supérieur à celui des animaux témoins qu'au 21è jour.

L'adjonction de 5 µg d'oestradiol aux 5 mg de progestérone se traduit par une évolution corporelle de la gestante

perturbée par rapport à celle des témoins mais cependant identique quant à son bilan final. Ici encore, une importante phase dépressive apparaît jusqu'au 15è jour. La viabilité foetale est bonne bien qu'inférieure à celle des témoins. Les placentas, nettement inférieurs aux témoins, jusqu'au 17è jour, deviennent significativement hypertrophiques à partir du 18è. Les foetus suivent une évolution absolument comparable. Le rapport P/F s'écarte donc peu des valeurs témoins. Lorsque la quantité d'oestradiol est portée à 50 µg par jour, la dose de progestérone restant égale à 5 mg, on constate une chute pondérale corporelle très nette des femelles gestantes surtout importante jusqu'au 15è jour. La viabilité foetale est fortement perturbée bien que très supérieure à celle des animaux castrés. Dans ces conditions, nous constatons que les poids placentaires sont très petits, significativement inférieurs à ceux des animaux témoins surtout en fin de gestation. Les foetus par contre semblent moins nettement dépendants de l'état hormonal réalisé ; s'ils sont plus petits que dans la série témoin, ce n'est jamais de manière significative. Cependant le rapport P/F reste proche des valeurs normales.

La réalisation d'une surrénalectomie de la gestante au 12è jour, produit une fois encore une chute du poids corporel très efficace entre le 14è et le 15è jour, qui s'amortit par la suite. Si la viabilité foetale est peu perturbée (-5 % des témoins), les poids placentaires sont nettement influencés et marqués par une hypertrophie significative les 14è et 15è jours suivie d'une période dépressive continue jusqu'en fin de gestation. Les foetus comme l'a montré PICON (1957) sont très peu développés et toujours inférieurs aux témoins. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de CAMPBELL et coll. (1953) aussi bien en ce qui concerne l'évolution pondérale de la femelle gestante que l'évolution pondérale des fruits ; mais

ces auteurs effectuent la surrénalectomie le 15è jour. Les rapports P/F apparaissent donc remarquablement élevés aux 14 et 15è jours mais comparables à ceux des témoins par la suite.

L'injection de Cortisone après surrénalectomie est incapable, aux doses administrées, de réaliser une évolution pondérale normale de la femelle gestante, tout au plus permet-elle de freiner la chute du poids corporel. Elle n'exerce pas d'action majeure sur la viabilité foetale mais annule par contre l'hypertrophie placentaire des 14 et 15è jours résultant de la surrénalectomie. Elle est sans action sur les poids foetaux qui restent petits. Dans ces conditions le rapport P/F est toujours peu différent de celui des animaux témoins.

Plus efficace apparaît l'injection de 5 mg de Progestérone après surrénalectomie sur le poids corporel de la femelle gestante, l'effet dépressif des premiers jours est totalement compensé par la suite et le poids se maintient au niveau de celui du 12è jour, ceci s'accompagne d'une bonne viabilité foetale, mais les placentas comme les foetus restent très nettement plus petits que dans la série témoin. Les valeurs du rapport P/F apparaissent donc comparables à celles des animaux en gestation normale.

IV. - CONCLUSIONS -

La réalisation de déséquilibres hormonaux se répercute sur la physiologie de l'ensemble mère-foetus étudié d'un point de vue pondéral.

La réponse maternelle est en général dans le sens d'une perte pondérale significative dans les jours suivant immédiatement l'intervention. Cette perte est plus ou moins bien compensée dans quelques cas de supplémentations hormonales mais jamais l'évolution pondérale normale des femelles entières n'est obtenue.

A cette action sur le poids maternel se superpose, dans de nombreux cas, une action sur l'évolution pondérale des placentas et des foetus. L'ensemble des résultats, soumis à une analyse statistique, fait apparaître le rôle nettement stimulant de la Progestérone dans les tous derniers jours de la gestation et à fortes doses, stimulation également obtenue par une synergie oestro-progestative. Par contre l'oestradiol à fortes doses exerce un effet fortement dépressif.

Cette étude met également en évidence le rôle de la surrénale maternelle dans l'équilibre gravidique. La surrénalectomie intervient efficacement sur l'évolution pondérale des fruits en exerçant une action dépressive dès l'intervention pour les foetus et seulement après le 16è jour pour les placentas, ceux-ci étant très hypertrophiques entre 14 et 16 jours. Si cette action hypertrophique précoce est annulée par des injections de Cortisone ou même de Progestérone, l'action dépressive, plus générale, ne peut être combattue.

Enfin, ces différents traitements jouent un rôle plus ou moins marqué sur la viabilité foetale. L'absence d'hormones ovariennes (castration) ou la trop forte concentration de l'oestradiol injecté, s'avèrent très nettement nocives sur la viabilité des foetus.

C H A P I T R E I V

"L'HYDRATATION PLACENTAIRE"

SON ROLE DANS L'EVOLUTION PONDERALE ET SON DETERMINISME

I. - HISTORIQUE

II. - RESULTATS PERSONNELS.

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE.

B. - ANIMAUX SOUMIS A DES EQUILIBRES HORMONAUX VARIES.

III. - CONCLUSION ET DISCUSSION.

I. - HISTORIQUE -

D'une manière générale, les auteurs s'accordent à considérer que l'hydration placentaire diminue pendant le développement embryonnaire. Ce fait est interprété, à la suite de FENGER (1917) comme ayant son origine dans le placenta foetal. L'expérience est la suivante : l'auteur sépare le placenta maternel du placenta foetal chez la Vache. Il note qu'en fonction du temps de gestation, la quantité d'eau dans le placenta maternel reste stable et égale à 83 % du poids frais alors qu'elle décroît de 88 % au 3è mois à 83 % au 9è dans le placenta foetal.

Le même phénomène est observé par WEHEFRITZ (1924) chez l'Homme (de 98 à 95 % d'eau entre le 3è mois et le terme), EHRENBERG et LIEBENOV (1924) (de 93 à 90 % pour la même période) et WATANABE (1923) (de 88 à 84 % dans les mêmes conditions). Pour PRATT et coll. (1946) l'eau représente 87 % du poids frais placentaire en fin de gestation chez l'Homme.

Dans l'espèce qui nous intéresse, la littérature fournit peu de résultats. Citons une indication récente de PULKKINEN et CSAPO (1969), selon laquelle le placenta de Ratte contient $84,9 \pm 0,11$ % d'eau au 21è jour de la gestation.

La balance hormonale de la gestation influe sur le métabolisme de l'eau au niveau des organes effecteurs. L'oestradiol est connu en particulier pour produire une hydratation utérine exagérée dès son administration, donc préalable à toute stimulation mitotique. La progestérone agirait de même mais avec un temps de latence plus grand. (ROBERTS et SZEGO (1953)).

Dans des conditions expérimentales proches de celles

que nous avons mis en oeuvre, PULKKINEN et CSAPO (1969) observent au 21è jour de gestation une hydratation placentaire augmentée après administration de Progestérone chez l'animal castré. L'eau représente alors 85,7 ± 0,12 % du poids frais du placenta. Récemment, ABDUL-KARIM et BRUCE (1972) observent chez la Lapine castrée une diminution du flot sanguin placentaire (sans diminution de la pression utérine) sous l'action combinée de 5 mg de Progestérone et de 500 µg d'Oestradiol par jour.

II. - RESULTATS PERSONNELS -

Nous avons réalisé une étude comparative du métabolisme de l'eau placentaire, en fonction du temps de gestation, par la détermination des poids frais et des poids secs placentaires selon une technique rapportée dans le chapitre II. Les résultats sont présentés dans le tableau XI. Cette étude a été étendue à des placentas d'animaux soumis à des conditions hormonales variées, les placentas étant prélevés à deux moments de la dernière semaine de gestation (15è jour puis 20è jour). Les résultats figurent dans le tableau n° XII.

Jours de Gestation	Nombre de Gestantes	Nombre de Placentas	Poids frais en mg	Poids sec en mg	Eau en %	Poids sec en %
14	3	31	104 ± 7	9,68 ± 0,6	90,7±0,6	9,3 ± 0,6
15	2	18	143 ± 6	14,0 ± 0,5	90,2±0,3	9,8 ± 0,3
16	5	54	242 ± 11	23,3 ± 1,3	90,4±0,8	9,6 ± 0,8
17	3	34	296 ± 21	29,1 ± 1,6	90,2±0,5	9,8 ± 0,5
18	2	22	340 ± 18	35,4 ± 0,8	89,6±0,2	10,4 ± 0,2
19	2	16	438 ± 13	45,9 ± 1,1	89,4±0,2	10,5 ± 0,2
20	2	23	448 ± 11	48,3 ± 2,8	89,2±0,6	10,8 ± 0,6
21	3	28	470 ± 16	50,8 ± 2,4	89,2±0,5	10,8 ± 0,5
22	1	12	452 ± 21	49,2 ± 2,3	89,2±0,4	10,8 ± 0,4

TABLEAU N° XI : EVOLUTION DES POIDS PLACENTAIRES - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE -

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE.

1°) Evolution du poids sec

Entre le 14è et le 21è jour de gestation, le poids sec du placenta croît de 3,7 à 50 mg d'une manière régulière et progressive. La proportion de poids sec par rapport au poids total de l'organe croît dans le même temps de 9,3 % à 10,8 %.

2°) Hydratation placentaire

L'évolution du poids sec placentaire détermine les pourcentages d'hydratation au cours de la gestation. L'eau représente 90,7 % du poids total de l'organe au 14è jour dans le disque placentaire. Au 20è jour le pourcentage n'est plus que de 89,2 %. Il se maintient identique dans les deux derniers jours. L'hydratation du tissu placentaire diminue donc chez la Ratte au cours de la gestation.

3°) Conclusion

Les valeurs de l'hydratation tissulaire telles que nous les avons obtenues sont très supérieures à celles de PULKKINEN et CSAPO (1969), mais ces auteurs réalisent la dessiccation de placentas entiers, alors que nous pesons jusqu'à poids constant une poudre sèche obtenue après un broyage énergique. Nous retrouvons cependant une évolution comparable

à celle mise en évidence par les auteurs cités dans NEEDHAM (1931), à savoir une diminution de l'hydratation placentaire en fonction du temps de gestation. Cette évolution, dans nos conditions expérimentales reste cependant peu significative.

B. - ANIMAUX SOUMIS A DES EQUILIBRES HORMONAUX VARIES.

Les résultats sont présentés dans le tableau n° XII.

1°) Evolution du poids sec

La castration diminue considérablement la masse sèche délipidée au cours de la gestation. Bien qu'au 15è jour, le poids sec de tissu placentaire soit peu inférieur dans ces conditions à celui des animaux témoins (12,2 mg) il ne représente plus que la moitié de celui-ci au 20è jour, ce qui traduit un ralentissement considérable des processus synthétiques. L'expression en pourcentage de cette évolution laisse cependant apparaître comme dans la série témoin, une augmentation du cours de la gestation, (7,98 % au 15è jour, 8,57 % au 20è).

L'adjonction de Progestérone favorise, qu'elle que soit la dose, une évolution proche de celle des animaux témoins. La Progestérone est donc capable, agissant seule, d'assurer un métabolisme synthétique normal. Pour de très fortes doses, il est même possible de noter une stimulation significative. Le pourcentage de poids sec reste cependant très inférieur à celui des animaux témoins bien qu'une évolution favorable

TRAITEMENTS	15ème Jour			20ème Jour		
	Poids Frais mg	Poids Secs mg	Eau %	Poids Frais mg	Poids Secs mg	Eau %
TEMOINS	143 ± 6	14,1 ± 0,9	90,20 ± 0,30	430 ± 14	46,5 ± 3,6	89,19 ± 0,60
CASTRES	152 ± 10	12,2 ± 0,8	92,02 ± 0,20*	330 ± 41	28,3 ± 1,8	91,43 ± 0,40
+ PROGESTERONE 1 mg	160 ± 12	12,6 ± 1,2	92,11 ± 0,31*	454 ± 32	43,8 ± 3,4	91,35 ± 0,93
5 mg	175 ± 13	13,3 ± 1,0	92,08 ± 0,28*	500 ± 28	45,2 ± 3,2	90,96 ± 0,87
25 mg	196 ± 24	14,9 ± 1,4	92,17 ± 0,36*	621 ± 53	56,3 ± 5,2	90,94 ± 1,60
+ PROGESTERONE 5 mg + OESTRADIOL 1 µg	178 ± 8	18,1 ± 0,9	89,80 ± 0,31	541 ± 30	55,3 ± 2,7	89,76 ± 0,72
10 µg	155 ± 23	15,9 ± 1,6	89,18 ± 0,13	986 ± 94	103,8 ± 11,2	89,48 ± 1,20
100 µg	128 ± 19	13,1 ± 1,8	89,78 ± 0,40	412 ± 42	44,5 ± 4,6	89,20 ± 0,69
SURRENALECTOMIE	142 ± 7	13,9 ± i?i	90,20 ± 0,27	463 ± 57	48,3 ± 3,6	89,57 ± 0,84

* $P \leq 0,01$

- TABLEAU N° XII -

puisse être mise en évidence au cours de la gestation.

L'adjonction d'oestradiol aux 5 mg de Progestérone injectés quotidiennement, se traduit d'une manière générale par une augmentation de la masse sèche placentaire. Il est nécessaire de distinguer cependant des variations en fonction de la dose d'oestradiol et du moment de la gestation. Une dose de 1 µg par jour crée très precocement une augmentation du poids sec (+ 28,5 % au 15è jour) nettement amortie par la suite (13 % au 20è jour). Au contraire, 10 µg par jour ne réalisent qu'une faible stimulation au 15è jour (+ 13 %), mais doublent la quantité de masse sèche au 20è jour (+ 124 %). Si la quantité d'oestradiol atteint 100 µg par jour, la masse sèche ne subit que de faibles variations significatives par rapport aux animaux chez lesquels 5 mg de progestérone agissent seuls et aux animaux témoins. Dans ces conditions, il est possible de constater que le pourcentage de la masse sèche placentaire par rapport à la masse totale du placenta frais varie peu autour de 10,4 % et surtout reste constant au cours de la gestation.

La surrénalectomie de la femelle gestante ne parait intervenir, ni sur la quantité de tissu sec par placenta, ni sur le pourcentage de masse sèche à aucun moment de la gestation.

2°) Hydratation placentaire

Compte tenu des résultats obtenus au niveau du poids sec du placenta, le degré d'hydratation du tissu a pu être exprimé. La castration provoque une augmentation significative du coeffitient d'hydratation placentaire. Celui-ci repré-

sente 92,02 % au 15è jour et, bien que diminuant en fin de gestation, atteint encore 91,43 %.

La Progestérone est incapable lorsqu'elle agit seule de rétablir une hydratation normale. De 92,10 % au 15è jour qu'elle que soit la dose, elle diminue faiblement au 20è, les valeurs obtenues n'étant significativement inférieures que pour des doses au moins égales à 5 mg.

Lorsque l'oestradiol est administré simultanément à la progestérone, l'hydratation placentaire diminue de manière telle qu'au 15è jour il est possible d'obtenir des valeurs inférieures à celles des animaux témoins du même âge. Dans ces conditions, aucune diminution ne peut être enregistrée au cours de la gestation et au 20è jour, les valeurs obtenues, malgré des écarts importants, sont comparables à celles des animaux témoins.

La surrénale ne parait jouer aucun rôle dans l'évolution de l'hydratation tissulaire au niveau de cet organe, comme en témoignent les résultats obtenus après surrénalectomie.

III. - CONCLUSION ET DISCUSSION -

Les résultat obtenus, permettent de préciser le rôle respectif des hormones mises en jeu. L'absence d'hormones ovariennes, réalisée par la castration, se traduit par une augmentation importante de l'hydratation placentaire et une diminution très sensible des activités synthétiques, qui provo-

que un ralentissement significatif de la prise pondérale sèche.

La Progestérone agissant seule est incapable de rétablir un métabolisme normal de l'eau dans le placenta. Par contre, elle régule l'activité synthétique d'une manière suffisante pour obtenir des placentas pondéralement normaux à dose faible ou hypertrophiques à dose élevée. Cette prise pondérale, au niveau de la masse tissulaire sèche, associée à une hydratation exagérée, suffit à expliquer les placentas géants obtenus par ALLOITEAU et ACKER dans de telles conditions.

La présence concomitante de Progestérone et d'Oestradiol exogènes dans l'économie maternelle permet, grâce à l'oestradiol le rétablissement d'un taux d'hydratation normal. Cet effet s'accompagne, pour des doses faibles ou moyennes, d'une stimulation très significative de la prise pondérale du tissu sec qui se traduit par une forte exagération du poids frais. Il faut atteindre, dans nos conditions expérimentales, de très fortes doses d'oestradiol pour constater un effet dépressif sur le poids de l'organe tel que l'ont déterminé ALLOITEAU et ACKER.

La Progestérone et l'Oestradiol sont nécessaires au bon équilibre pondéral du placenta.

Si la Progestérone parait fondamentale pour assurer le développement de la masse tissulaire, elle est incapable de rétablir une hydratation normale après la forte augmentation qui résulte de la castration. Pour cela l'oestradiol est indispensable. Celui-ci, dans des conditions précises d'équilibre avec la progestérone, crée une stimulation métabolique telle que la masse tissulaire peut être doublée.

Le problème se pose alors de savoir sur quels processus métaboliques interviennent les équilibres hormonaux réalisés.

C H A P I T R E V

"LES PROTEINES PLACENTAIRES"

EVOLUTION DES ELEMENTS DE STRUCTURES ET DES COMPOSES SOLUBLES

I. - HISTORIQUE

II. - RESULTATS PERSONNELS.

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE.

B. - ANIMAUX SOUMIS A DES EQUILIBRES HORMONAUX VARIES.

III. - DISCUSSION ET CONCLUSIONS.

I. - HISTORIQUE -

Les protéines ont, dans la partie "maternelle" du placenta des concentrations constantes, quel que soit le moment de la gestation, alors qu'elles sont en augmentation continue dans sa partie "foetale" où elles atteignent 6 % du poids frais de l'organe en fin de gestation. Tels sont les résultats présentés par FENGER (1917) qui travaillait sur le placenta de la Vache. Chez la Femme, pour laquelle la séparation placenta maternel - placenta foetal n'est pas possible, HAMMET (1918 a,b,c ; 1919), EHRENBERG et LIEBENOV (1923) et WEHEFRITZ (1924) concluent à la constance de la composition azotée. PRATT et coll. (1946) évaluent dans l'espèce humaine les concentrations protéiques : celles-ci représentent 77 % du poids sec de l'organe en fin de gestation. Chez les rongeurs, DRASHER (1955) détermine l'évolution des protéines placentaires de la Souris. Elles sont trouvées maximales dans les derniers jours de la gestation. Dans l'espèce que nous avons choisie, seules WINICK et NOBLE (1965) fournissent des résultats chez l'animal en gestation normale entre le 11è et le 19è jour. Rapportées au poids frais de l'organe, les concentrations en protéines évoluent de façon telle que de 6,6 % du poids frais au 13è jour, elles représentent des valeurs proches de 9 % au 21è jour. Les auteurs, qui expriment leurs résultats en quantité totale par placenta, constatent une augmentation progressive des protéines avec un maximum au 19è jour.

Parmi les protéines placentaires, beaucoup sont de structure, d'autres des enzymes, utilisées sur place ou, sous forme de protéines plasmatiques, par le foetus (DANCIS 1960). Le placenta synthétise, d'autre part, des protéines spécifiques et des peptides doués d'activité hormonale telle la gonadotrophine chorionique humaine (HCG) ou la prolactine chez la

Ratte (CANIVENC 1953).

Il semble à l'heure actuelle que l'origine des protéines placentaires soit double : une partie résulte d'un transfert des protéines plasmatiques, l'autre d'une synthèse in situ. Mais, dans tous les cas, le placenta reçoit du plasma maternel les éléments nécessaires à sa croissance très rapide, ses nombreuses fonctions métaboliques et ses productions hormonales. Ainsi, si WHIPPLE et coll. (1955) démontrent par injection de lysine ^{14}C que les protéines maternelles sont la source principale des protéines placentaires par accroissement du transfert des protéines plasmatiques aux protéines tissulaires. JOEL et coll. (1961) mettent en évidence, une synthèse protéique placentaire par incubation de coupes de placenta avec des amino-acides ^{14}C. Le processus suppose la formation d'adénylates d'amino-acides, le transfert d'amino-acides sur les ARN et finalement la synthèse d'une chaîne polypeptidique sur un modèle ribosomal, car cette synthèse est inhibée par l'addition de puromycine au système. Actuellement, STUTINSKY et son équipe étudient in vitro la synthèse nucléique dans le placenta de la Lapine (GUERNE, BECK, STUTINSKY (1970)).

L'incorporation d'amino-acides et la synthèse protéique sont sous contrôle hormonal. JOEL et coll., malgré des résultats inconstants quant à l'incorporation du glycocolle et de la leucine ^{14}C, observent une augmentation significative de l'incorporation de l'acétate $^{14}C_2$ dans les protéines après addition de 17 β oestradiol dans le milieu d'incubation. Cette différence d'incorporation entre l'acétate et les amino-acides marqués, permet à SYLBUSKI et TREMBLAY (1967) de supposer une plus grande sensibilité de la synthèse protéique in situ aux influences hormonales comparée à l'incorporation des

amino-acides. L'oestradiol accélère la synthèse protéique par stimulation des phosphorylations oxydatives mais, dans les conditions expérimentales, ne semble pas influer sur le transport des amino-acides. Selon MOORE et HAMILTON (1964), l'oestradiol stimule l'accélération linéaire de la formation des ribosomes dans l'utérus de Rat ovariectomisé, synthèse inhibée par la puromycine et l'actinomycine. Ils l'interprètent comme un effet oestrogène sur la synthèse de l'ARN par l'ADN. Si un tel effet oestrogène est présent dans le placenta, il pourrait s'exercer secondairement sur la synthèse ribosomale des protéines indépendamment de l'incorporation des amino-acides. Les résultats sont cependant très divergents. ROBERTSON et coll. (1961), VILLEE (1962) notent un accroissement de l'accumulation des amino-acides dans des coupes placées dans un substrat contenant de l'oestradiol. Pour SYLBUSKI et TREMBLAY (1967), de fortes doses d'oestradiol, de progestérone, de testostérone, inhibent à la fois l'incorporation de glycocolle et la synthèse protéique dans le placenta humain. Des concentrations plus faibles donnent des résultats équivoques comme pour JOEL et coll. (1961). La progestérone toutefois reste inhibitrice à faible concentration. D'autres auteurs, tels LITONJUA et coll. (1967), DANCIS et coll. (1968), n'observent aucune variation dans l'incorporation des amino-acides naturels ou non, non plus qu'une stimulation des réactions de transamination en présence d'oestradiol, de cortisone, d'HCG etc... L'insuline qui ne favorise pas l'incorporation des amino-acides marqués mais pour laquelle LITONJUA et coll. (1967) n'excluent pas un effet sur la synthèse protéique, apparaît jouer un rôle stimulant chez l'homme mais pas chez le cobaye à DANCIS et coll. (1968).

Ces observations contradictoires, effectuées essentiellement sur des placentas par incubation de coupes tissulaires, peuvent résulter de techniques expérimentales différentes. Cependant, comme nous l'avons observé pour d'autres métabolismes, le choix de l'âge du tissu placentaire nous paraît constituer une condition fondamentale à une bonne interprétation de l'expérimentation. Dans la plupart des cas, chez l'homme, on ne peut atteindre que des placentas à terme. Or, de nombreuses observations permettent d'affirmer que l'on est alors en présence d'un organe sénescent bien loin de pouvoir assurer toutes ses potentialités métaboliques. D'autre part, la recherche in vitro des influences hormonales s'écarte de beaucoup des conditions d'action in vivo.

C'est pour cela que nous avons choisi après STEWARD (1968 et 1969) de tester les activités hormonales de la progestérone agissant seule et de l'oestradiol en présence de progestérone (seule possibilité d'assurer un maintien de la gestation) sur les protéines placentaires à deux périodes de la fin de la gravidité (15è et 20è jours).

Dans ces conditions, le métabolisme protéique du placenta nous paraît se trouver aussi sous la dépendance nutritionnelle de la femelle gestante car, bien que GOETZE et coll. (1964) aient pu conclure à l'indépendance de l'unité foeto-placentaire vis-à-vis de la nutrition protéique de la mère, NELSON et EVANS (1953, 1954 et 1955), ASCHKENASY-LELU et ASCHKENASY (1958) ont pu montrer que les stéroides sont capables de mobiliser les protéines musculaires de la mère pour assurer un apport constant d'amino-acides au placenta. L'évolution pondérale que nous avons pu enregistrer dans les différentes séries expérimentales nous paraît confirmer cette action (LARRUE, ROQUES (1972)).

JOURS DE GESTATION	14	15	16	17	18	19	20	21	22
PROTEINES (en mg pour 100 mg M.S.D.)	80,90	82,05 •38,22±1,3	82,60	84,30	85,70	84,25	81,40 •42,80±2,0	80,08	80,03

TABLEAU N° XIII : - EVOLUTION DES PROTEINES AU COURS DE LA GESTATION

- • PROTEINES SOLUBLES

II. - RESULTATS PERSONNELS -

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE.

Les protéines sont dosées ainsi qu'il est rapporté dans un chapitre précédent. Le dosage est effectué quotidiennement du 14è au 20è jour de gestation. Les résultats sont exprimés en mg de protéines pour 100 mg de masse tissulaire sèche délipidée (M.S.D.) (tableau n° XIII), et en quantités de protéines par placenta (Fig. n° 23).

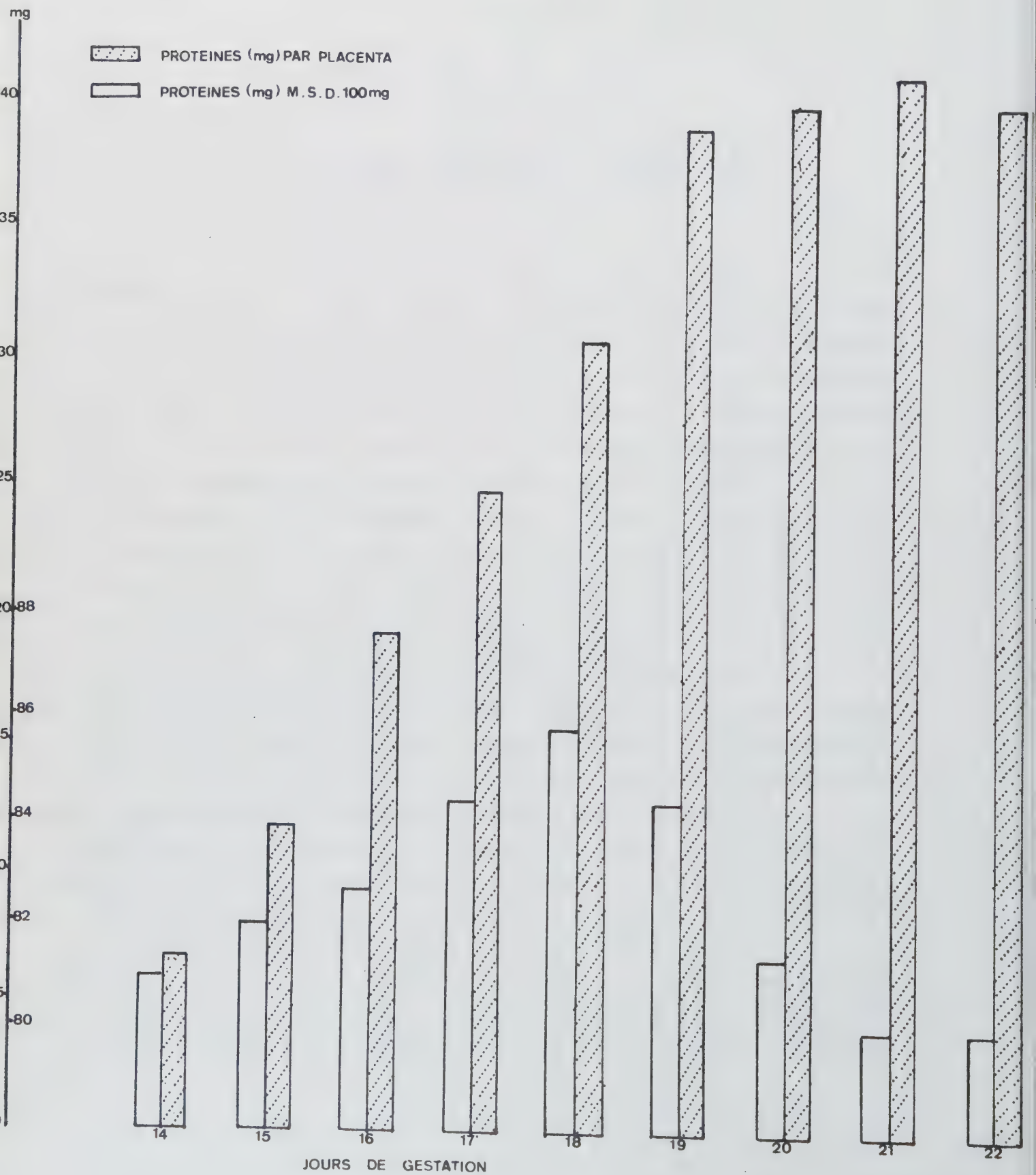
Lorsque les protéines totales sont exprimées en concentration par unité de masse tissulaire, il est possible de mettre en évidence une évolution régulière du taux de protéines qui croît jusqu'aux 18è-19è jours. En fin de gestation, ce taux diminue notablement pour ne plus présenter que des valeurs identiques à celles du 14è jour.

Exprimées en quantité totale par placenta, les protéines croissent fortement entre le 14è et le 19è jour, date à laquelle elles atteignent une valeur maximale qui se maintiendra jusqu'à la parturition (40 mg).

La mesure des protéines solubles aux 15è et 20è jours de gestation et son expression en concentration tissulaire permet de mettre en évidence un accroissement (38,2 $\pm$ 1,3 % au 15è jour, 42,8 $\pm$ 2,0 % au 20è jour) significatif ($P < 0,01$).

Les concentrations en protéines totales diminuent donc entre le 15è et le 20è jour (82,05 mg pour cent à 81,40 mg pour cent) et la quantité relative des protéines solubles augmente. Cette augmentation est réalisée aux dépends des

FIG 23 EVOLUTION DES PROTEINES AU COURS DE LA GESTATION



protéines structurales synthétisées in situ.

B. - ANIMAUX SOUMIS A DES EQUILIBRES HORMONAUX VARIES.

Compte tenu de l'évolution des protéines mise en évidence chez l'animal normal, le rôle de l'équilibre hormonal pouvait être étudié. Nous avons choisi deux moments caractéristiques de la dernière semaine de la gestation : le 15è jour qui se situe dans la période de rapide augmentation des concentrations protéiques et le 20è jour, stade ou les protéines atteignent des quantités maximales dans le placenta. Les différentes séries expérimentales ainsi que les résultats des dosages obtenus sont présentés dans le tableau n° XIV et la figure n° 24.

Nous envisagerons successivement l'évolution des protéines totales puis de leur fraction soluble.

1°) Protéines totales

Les taux de protéines totales exprimés par rapport à la masse tissulaire sèche délipidée sont augmentés dans toutes les séries expérimentales au 15è jour de gestation.

Les plus fortes augmentations apparaissent chez les animaux surrénalectomisés ou recevant de la progestérone seule après castration. Lorsque l'oestradiol est associé à la progestérone, les concentrations, supérieures à celles des témoins, sont cependant en diminution par rapport aux animaux recevant uniquement 5 mg de progestérone par jour. Cette diminution est

SERIES EXPERIMENTALES 15ème JOUR	TEMOIN	CASTRE	P_1	P_5	P_{25}	$P_5 0_1$	$P_5 0_{10}$	$P_5 0_{100}$	S
Protéînes solubles % Poids sec	38,22	39,03	-	44,65	50,40	47,80	-	39,90	52,50
Protéînes totales en % poids sec	82,05	83,02	85,8	86,62	87,50	85,84	85,5	83,12	88,32

ERIES EXPERIMENTALES 20ème JOUR	TEMOIN	CASTRE	P_1	P_5	P_{25}	$P_5 0_1$	$P_5 0_{10}$	$P_5 0_{100}$	S
Protéînes solubles %POids sec	42,8	38,2	44,63	45,20	42,4	39,9	44,6	38,3	34,7
Protéînes totales en % poids sec	81,40	72,62	82,25	84,75	86,75	84,18	85,18	78,33	82,12

TABLEAU N° XIV : EVOLUTION DES PROTEINES EN FONCTION DES SERIES EXPERIEMENTALES

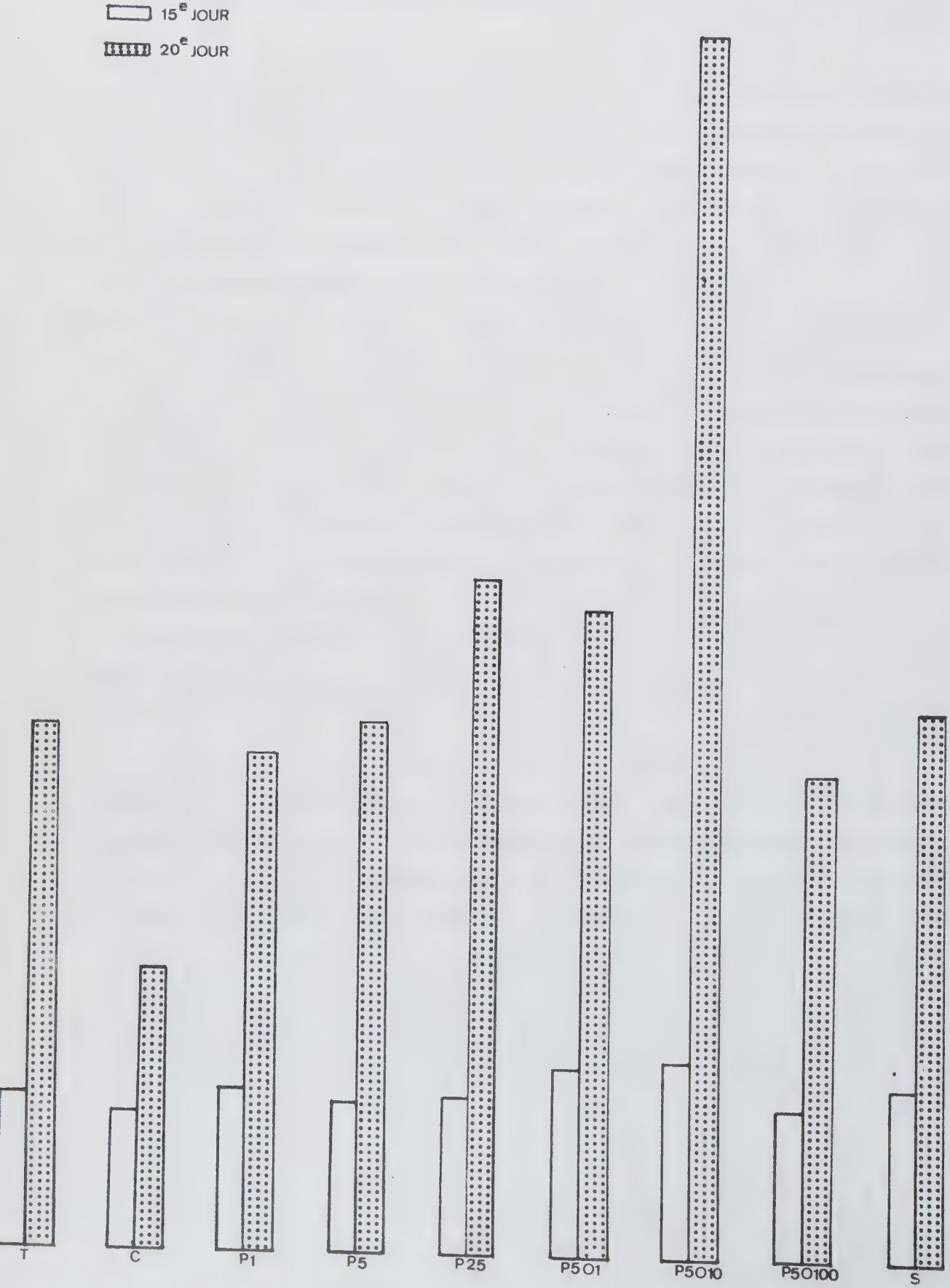
est d'autant plus forte que la dose d'oestradiol augmente (tableau n° XIV).

Lorsque les protéines sont exprimées en quantité totale par placenta, seuls les équilibres comportant 25 mg de progestérone ou 5 mg associées à 1 µg d'oestradiol provoquent une nette augmentation. La surrénalectomie agit dans le même sens mais à un moindre degré. Tous les autres régimes donnent des résultats comparables à ceux des animaux témoins (fig.n°24).

Au 20è jour de gestation, les concentrations protéiques sont toutes en diminution par rapport aux taux atteints le 15è jour. Comparées aux animaux témoins du même âge, les concentration accusent une très forte diminution chez les animaux castrés. La progestérone, injectée seule, rétablit des concentrations normales à 1 mg par jour puis supérieures aux témoins à 5 mg et surtout à 25 mg. En cette fin de gestation, ajouter 1 ou 10 µg d'oestradiol change peu les taux obtenus en présence de la seule progestérone à 5 mg mais, si la quantité d'oestradiol est portée à 100 µg, les concentrations deviennent nettement inférieures à celles des animaux témoins. A cette période de la gestation, la surrénalectomie ne modifie plus sensiblement les taux de protéines placentaires (tableau n° XIV).

Les quantités de protéines par placenta illustrent plus parfaitement les modifications enregistrées. La castration produit un effondrement spectaculaire de ce paramètre. Lorsqu'elle est suivie d'injection de progestérone, 25 mg par jour sont nécessaires à l'obtention de quantités nettement supérieures à celles des animaux témoins. L'adjonction de 1 µg d'oestradiol permet d'abaisser la quantité quotidienne de progestérone injectée à 5 mg pour obtenir les mêmes effets. Portée à 10 µg par jour, l'injection d'oestradiol double la

FIG 24 QUANTITES DE PROTEINES PAR PLACENTA



masse protéique placentaire. A 100 µg par jour au contraire, elle provoque une diminution sensible des concentrations par rapport aux animaux témoins. La surrénalectomie n'empêche pas l'obtention d'une masse protéique normale à cette période (Fig. N° 24).

2°) Protéines solubles

Les taux de protéines solubles suivent, au 15è jour, la même évolution que les protéines totales. Si la castration modifie peu à ce stade les concentrations par rapport aux témoins, l'adjonction de progestérone se traduit par une stimulation d'autant plus nette que la dose de progestérone est plus forte ou que l'on associe une faible quantité d'oestradiol. Mais, à cette date, l'effet le plus spectaculaire est réalisé par la surrénalectomie. Dans cette série expérimentale les protéines solubles représentent près de 60 % de la masse protéique totale du placenta. Il est loin d'en être de même en fin de gestation. Au 20è jour, les protéines solubles représentent dans les cas de surrénalectomie 42 % de la masse protéique totale. D'une manière générale, dans toutes les séries expérimentales les taux de protéines solubles diminuent par rapport au 15è jour au contraire de la série en gestation normale dans laquelle ils sont en augmentation (tableau n°XIV).

3°) Conclusion

La castration de la femelle gestante retentit efficacement sur le métabolisme protéique. Tout se passe comme si on assistait à un épuisement progressif des potentialités

synthétiques du placenta au cours de la gestation, alors que les potentialités de transport, donc la perméabilité cellulaire semble rester intacte comme en témoigne la constance des taux de protéines solubles.

L'injection de progestérone suffit à rétablir des processus synthétiques normaux dès la dose de 1 mg par jour. Une stimulation est possible lorsque la dose augmente. Cette stimulation paraît à même d'expliquer l'obtention de placentas hypertrophiques dans ces conditions. L'adjonction d'oestradiol à l'injection quotidienne de progestérone produit les mêmes effets pour des doses d'oestradiol faibles (1 à 10 µg). L'oestradiol en présence de progestérone se révèle inhibiteur du transfert et de la synthèse des protéines en fin de gestation, à très forte dose (100 µg) (les résultats sont en accord avec ceux obtenus par YOCHIM et PEPE (1971)).

La surrénalectomie de la femelle gestante, si elle provoque dans les 3 jours suivant l'opération une stimulation des processus de synthèse et surtout de transport des protéines, se traduit en fin de gestation, soit 8 jours après l'opération par un fort ralentissement du transfert des protéines de la mère au foetus. Ceci explique l'hypertrophie des placentas souvent enregistrée au 15è jour ainsi que l'obtention de petits placentas et de petits foetus à terme dans cette série expérimentale.

III. - DISCUSSION ET CONCLUSIONS -

La concentration des protéines par unité de poids de matière sèche délipidée fournit le critérium nécessaire à l'étude de leur métabolisme. Tous les traitements hormonaux réalisés, favorisent dans les premiers jours une augmentation plus ou moins marquée des concentrations protéiques, donc, une augmentation des échanges transplacentaires et une activation du métabolisme tissulaire proprement dit. Cependant, cette période de stimulation ne se prolonge que très diversement suivant la nature des traitements réalisés. Dans la plupart des cas, l'amortissement est rapide et au 20è jour de gestation, les taux de protéines, bien que parfois supérieurs à ceux des animaux témoins, sont tous inférieurs à leurs valeurs respectives du 15è jour. Seuls sont maintenus à de hauts niveaux les taux des animaux développants des "placentas géants". De plus, l'évolution comparative des protéines solubles laisse apparaître une différence fondamentale avec les animaux témoins. Alors que le pourcentage de protéines extractibles par le sérum physiologique augmente pour ceux-ci entre 15 et 20 jours, il n'en est plus de même pour les animaux traités et singulièrement pour ceux capables de développer de gros placentas. Chez eux en effet, le taux de protéines solubles diminue très sensiblement entre 15 et 20 jours.

Il s'ensuit, que pour des gros placentas, il semble que la voie synthétique in situ des protéines soit privilégiée par rapport au simple transfert du plasma maternel.

Ces résultats confirmeraient alors in vivo ceux de SYLBULSKI et TREMBLAY (1967) obtenus in vitro.

C H A P I T R E V I

"ACIDES NUCLEIQUES DU PLACENTA"

CONCENTRATIONS - COMPOSITIONS

I. - HISTORIQUE.

II. - RESULTATS PERSONNELS.

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE.

B. - ANIMAUX SOUMIS A DES EQUILIBRES HORMONAUX EXPERIMENTAUX.

III. - CONCLUSIONS.

L'étude de l'évolution des protéines placentaires au cours de la gestation chez l'animal normal et chez l'animal soumis à des conditions hormonales variées, nous a montré que pour l'essentiel, seule la fraction protéique synthétisée in situ se montrait sensible à l'action régulatrice des hormones ainsi que le notaient SYLBULSKY et TREMBLAY (1967). L'étude du mode d'action des hormones sur le métabolisme protéique du placenta supposait donc l'étude des acides nucléiques placentaires.

I. - HISTORIQUE -

Dès 1907, KIKKOJI puis KIKKOJI et HIGUCHI ainsi que HARADA, réussirent à isoler les bases puriques du placenta. Ils en conclurent à une identité des nucléoprotéines placentaires aux protéines thymiques.

Cependant, les premières connaissances sur la composition en acides nucléiques du placenta apparaissent être fournies par LEONE et MANZI (1948) sur des placentas humains à terme. L'expérimentation repose sur l'extraction des acides nucléiques par la méthode de SCHMIDT et THANNHAUSER (1945) et le dosage selon SCHNEIDER (1945). ZHEMKOVA (1952) réalise la même expérimentation chez le Lapin. Avec BRODY (1953) apparaît la première étude quantitative au cours du développement du placenta humain. DRASHER (1953) fait de même chez la Souris. STARK et KLINKHART (1956) associent les données quantitatives en acides nucléiques au développement pondéral du placenta humain. JOLLIE (1964) utilise des techniques autoradiographiques

mais ne donne que des résultats limités à un type cellulaire. La première étude quantitative des acides nucléiques du placenta chez le Rat au cours du développement est réalisée en 1966 par WINICK et NOBLE qui montrent par dosage de l'ADN que la multiplication cellulaire, dans la souche SPRAGUE et DAWLEY, cesse au 17è jour de la gestation. L'accroissement pondéral après cette date est tout entier dû à une hypertrophie cellulaire crée par une synthèse protéique accélérée mise en évidence par le dosage de l'ARN et l'incorporation d'amino-acides marqués. GIUFFRIDA et VANELLA (1968) étudiant la biosynthèse protéique dans le placenta de Rat (souche WISTAR), confirment indirectement ces résultats, de même que HAYASHI et coll. qui depuis 1964 s'attachent à élucider les mécanismes de synthèse protéique dans le placenta et qui déterminent les sites d'incorporation au niveau des divers types d'ARN. Ils précisent que les ARN solubles (18 s) sont normaux à 14 jours, alors qu'ils réalisent un turnover préférentiel à 20 jours. La mise en oeuvre de techniques histophotométriques permet à KULAY et coll. (1967) d'obtenir des résultats identiques à ceux de WINICK et NOBLE, alors que WEINBERG et coll. (1970) signalent que l'évolution est identique dans le placenta humain. La phase précoce du développement est essentiellement hyperplasique (HUNT et AVERY (1971)). Elle est suivie par une phase hypertrophique qui se prolonge jusqu'en fin de gestation (LARKIN et STEVENS (1971)).

Sur la base des données fournies par WINICK et NOBLE, l'influence des conditions hormonales de la gestation sur les acides nucléiques a pu être abordée chez le Rat. BUTTERSTEIN et LEATHEM (1970) puis LEATHEM et coll. réalisent dans la souche SPRAGUE DAWLEY l'étude des acides nucléiques de placentas hypertrophiques obtenus après castration et traitement stéroïque au 21è jour de la gestation. Ils montrent que si les quantités

d'acides nucléiques par placenta sont, dans ce cas, supérieures à la normale, leur compétence à la synthèse protéique n'en est pas pour autant augmentée. Ces auteurs n'enregistrent pas de variations qualitatives dans la composition des fractions d'ARN libres ou liées au ribosome.

Bien que WICKS et coll. aient montré dès 1965 une stimulation des ARN par les hormones stéroïdes, peu de recherches ont été entreprises sur le placenta. Le matériel de choix pour cette étude se situe il est vrai au niveau d'un véritable effecteur tel que l'oviducte (O'MALLEY (1969), YU et coll. (1971 a et b)), ou la glande mammaire (TURKINGTON (1968)). Pourtant, GOLDBERG et ATCHLEY (1966) ont montré in vitro une plus grande fragilité des liaisons intercaténaires de l'ADN sous l'action de l'oestradiol, de l'oestrone etc.... ORLANDI et BECCA (1968) notent l'influence positive de l'hydrocortisone dans l'incorporation d'Adenine ^{14}C dans l'ARN placentaire près du terme. JOEL et coll. (1961) observent une augmentation significative de l'incorporation de l'acétate $^{14}C_2$ dans les acides nucléiques après addition du 17 β oestradiol au milieu d'incubation. Les résultats sont cependant peu cohérents, variant avec les doses, mais aussi les techniques utilisées, de fortes concentrations d'oestradiol seraient inhibitrices (LITONJUA et coll. (1967)). La progestérone paraîtrait inhiber l'activité synthétique (SYLBULSKI et TREMBLAY (1967)).

II. - RESULTATS PERSONNELS -

La technique expérimentale utilisée étant décrite par ailleurs (cf. chapitre Matériel et Méthode), nous nous

proposons d'analyser les résultats obtenus. Ceux-ci seront exprimés en concentration d'acides nucléiques par unité de poids de matière sèche délipidée (M.S.D.) et en quantité par organe.

Nous envisagerons tout d'abord les résultats relatifs à l'évolution des acides nucléiques chez des Rattes WISTAR, souche de notre élevage, maintenues en gestation normale, afin de vérifier une possible analogie avec l'évolution décrite par WINICK et NOBLE dans la souche SPRAGUE DAWLEY qui est caractérisée par des placentas normalement plus développés que ceux qui nous intéressent. Dans un deuxième temps, nous étendrons notre étude à des animaux soumis à des conditions hormonales variées qui seront alors précisées.

A. - ANIMAUX EN GESTATION NORMALE.

1°) Acides Desoxyribonucléiques (ADN).

a. concentrations tissulaires

L'étude des concentrations tissulaires en acides desoxyribonucléiques entre le 14è et le 21è jour de la gestation montre que celles-ci sont maximales dès le 15è jour. Elles atteignent des taux de 155,1 $\pm$ 8,2 µg pour 100 mg de M.S.D. A partir de ce moment, les concentrations décroissent régulièrement pour ne plus représenter que des valeurs moitié moins élevées au 21è jour (88,1 $\pm$ 7,5 µg pour 100 mg M.S.D.)(Tableau n° XV).

JOURS DE GESTATION	NOMBRE D'ANIMAUX	NOMBRE DE DOSAGES	P ADN EN µg POUR 100 mg M.S.D.	P ARN EN µg POUR 100 mg M.S.D.
14	3	6	155,1 ± 8,1	372,3 ± 35,0
15	3	6	166,2 ± 10,3	398,2 ± 20,5
16	3	9	139,9 ± 7,5	368,4 ± 7,1
17	3	9	130,2 ± 6,5	351,6 ± 11,3
18	3	9	119,4 ± 9,2	347,8 ± 14,3
19	3	9	91,3 ± 4,9	292,4 ± 8,4
20	3	9	90,2 ± 6,8	285,1 ± 15,6
21	3	9	88,1 ± 7,5	270,2 ± 12,8

TABLEAU N° XV : EVOLUTION DES CONCENTRATIONS EN ACIDES NUCLEIQUES DES PLACENTAS D'ANIMAUX EN GESTATION NORMALE

b. quantité d'ADN par placenta

La quantité totale d'ADN par placenta croît régulièrement de 0,15 mg le 14è jour à 0,41 mg le 17è jour. A partir de cette date, elle reste stable jusqu'au 20è jour. Le 21è jour voit l'amorce d'une légère diminution (0,38 mg)(Fig. n° 25).

La technique expérimentale utilisée, c'est-à-dire, le dosage spectrophotométrique des bases puriques (Adenine et Guanine) permet l'expression du rapport de l'Adenine à la Guanine, susceptible de signaler d'éventuelles modifications dans la composition des ADN dosés, pouvant expliquer la fragilité des liaisons intercaténaires observées par GOLDBERG et ATCHLEY (1966) et de vérifier l'hypothèse de KARLSON (1963) quant à l'action directe des hormones stéroïdes sur les gênes de structure du modèle de JACOB et MONOD. Nous n'avons pu, dans nos conditions expérimentales, mettre en évidence de modifications significatives des valeurs de ce rapport.

2°) Acides Ribonucléiques (A.R.N.)

a. concentrations tissulaires

Les concentrations tissulaires en A.R.N. sont maximales dès le 15è jour de la gestation (398,2 $\pm$ 20,5 µg pour 100 mg MSD). Elles se maintiennent à des taux élevés jusqu'au 18è jour (374,8 $\pm$ 14,3 µg pour 100 mg MSD), diminuent sensiblement dès le 19è jour (292,4 $\pm$ 8,4 µg pour 100 mg MSD) et conservent des valeurs identiques en fin de gestation (Tableau n° XV).

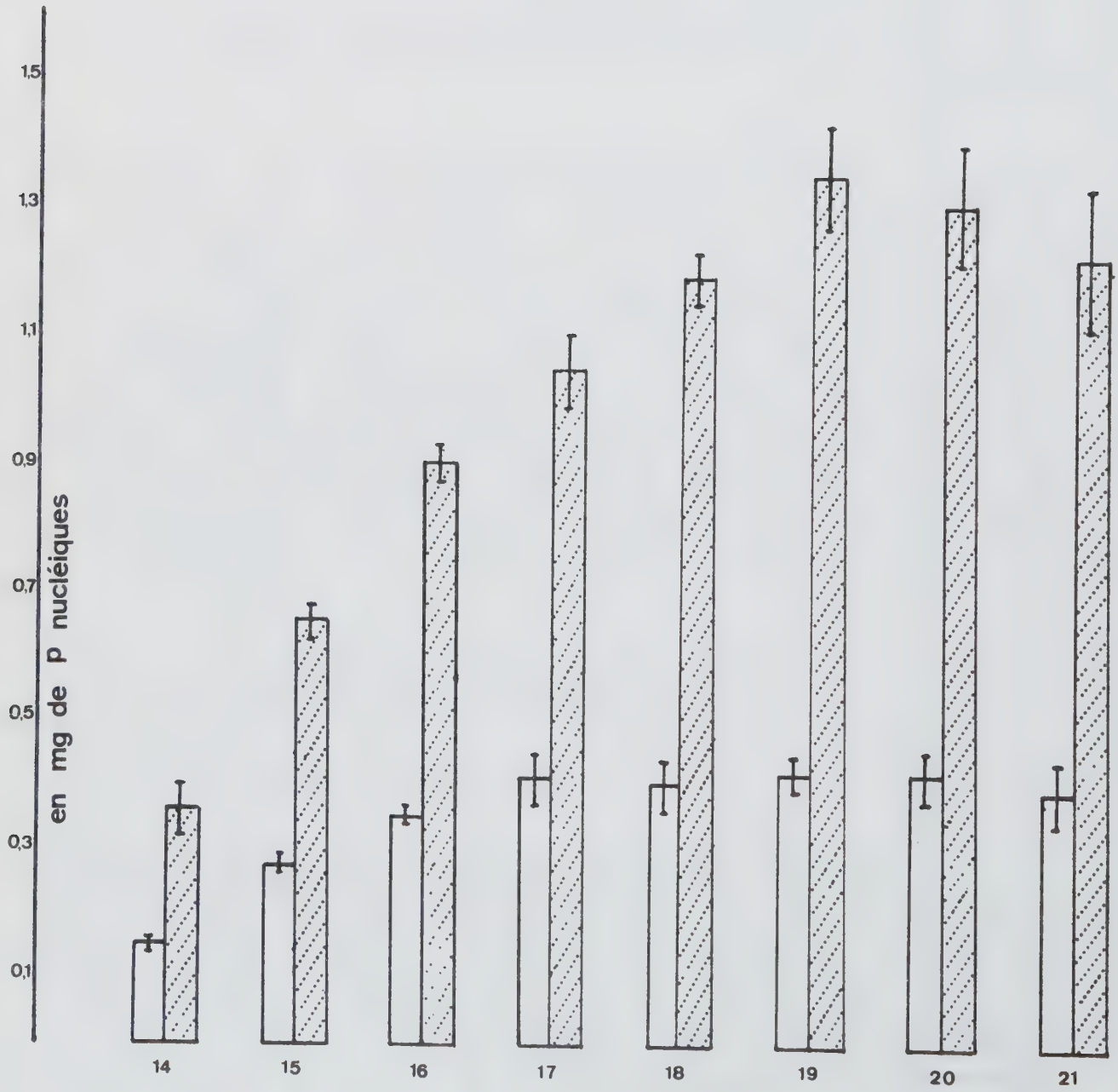


FIG 25 EVOLUTION DES ACIDES NUCLEIQUES AU COURS DE LA GESTATION

b. quantités d'ARN par placenta

Les quantités d'ARN par placenta subissent par contre une évolution très différente. Peu élevées au 14è jour (0,36 ± 0,04 mg) elles croissent régulièrement jusqu'au 19è jour où elles atteignent des valeurs maximales (1,34 ± 0,08 mg). Par la suite, elles diminuent légèrement jusqu'au 21è jour (1,21 ± 0,11 mg)(Fig. n° 25).

c. composition nucléotidique des ARN

La composition nucléotidique des ARN totaux varie assez considérablement en fonction des quantités relatives des différents types d'ARN présents dans l'extrait. Les ARN nucléaires, ribosomaux et solubles diffèrent les uns des autres par leur composition nucléotidique. L'ARN nucléaire est caractérisé par une très forte teneur en acide uridylique (UMP) et en acide adénylique (AMP) et un faible pourcentage en acide guanidylique (GMP). Les ARN ribosomaux renferment un fort contenu en GMP, en acide cytidylique (CMP) et une faible teneur en AMP. Ils contiennent toujours une quantité non négligeable de 5 ribosyl-uracyl-nucléotide (ΨUMP). Les RNA ribosomaux sont fractionnables par ultracentrifugation en gradient de sucrose et MUNRO (1964) a pu montrer que les RNA 28 s sont beaucoup plus riche en nucléotides de type GC (GMP + CMP) que les RNA 19s. Les ARN solubles présentent une forte teneur en CMP, UMP et un pourcentage en GMP et AMP intermédiaire entre ARN nucléaire et ribosomal. Ils sont caractérisés par leur très forte teneur en ΨUMP pouvant atteindre 25 % de l'UMP total. Ces différents ARN gardent des compositions sans différences significatives au cours des cycles cellulaires ou organiques (DENAMUR (1964)).

Jours de gestation	CMP en µ mol %	AMP en µ mol %	UMP en µ mol %	UMP µ mol %	GMP µ mol %	CMP + GMP %	UMP / GMP %	UMP / CMP %
14	± 27,2 ± 0,3	± 18,7 ± 0,1	± 1,8 ± 0,3	± 17,9 ± 0,3	± 34,5 ± 0,4	± 61,7 ± 0,7	± 0,52 ± 0,01	± 0,66 ± 0,01
15	± 27,0 ± 0,2	± 18,7 ± 0,2	± 0,6 ± 0,2	± 18,5 ± 0,3	± 35,4 ± 0,5	± 61,3 ± 0,9	± 0,52 ± 0,02	± 0,68 ± 0,03
16	± 27,6 ± 0,3	± 19,3 ± 0,5	± 0,5 ± 0,5	± 17,3 ± 0,4	± 35,6 ± 0,7	± 62,2 ± 0,8	± 0,49 ± 0,01	± 0,63 ± 0,04
17	± 28,0 ± 0,7	± 18,8 ± 0,3	± 0,7 ± 0,6	± 17,5 ± 0,5	± 35,7 ± 0,4	± 63,7 ± 0,5	± 0,49 ± 0,02	± 0,63 ± 0,02
18	± 27,3 ± 0,3	± 18,4 ± 0,5	± 1,4 ± 0,2	± 16,7 ± 0,8	± 36,6 ± 0,3	± 63,9 ± 0,4	± 0,46 ± 0,04	± 0,64 ± 0,04
19	± 26,2 ± 0,3	± 17,8 ± 0,6	± 0,9 ± 0,4	± 17,7 ± 0,3	± 37,5 ± 0,2	± 64,1 ± 0,2	± 0,45 ± 0,02	± 0,68 ± 0,02
20	± 26,4 ± 0,6	± 17,5 ± 0,5	± 0,7 ± 0,3	± 17,3 ± 0,4	± 37,9 ± 0,3	± 64,3 ± 0,3	± 0,46 ± 0,03	± 0,69 ± 0,03
21	± 27,8 ± 0,3	± 20,8 ± 0,7	± 0,4 ± 0,5	± 16,9 ± 0,5	± 34,5 ± 0,4	± 62,3 ± 0,3	± 0,49 ± 0,04	± 0,61 ± 0,03

TABLEAU N° XVI : COMPOSITION NUCLEOTIDIQUE DES ARN TOTAUX

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Rapport ARN/ADN	2,20	2,40	2,57	2,53	2,95	3,19	3,07	3,18

TABLEAU N° XVII : RAPPORT ARN/ADN

La composition nucléotidique des ARN totaux est caractérisée chez les animaux en gestation normale par le taux relativement faible en CMP. Le GMP apparaît en quantités importantes, l'AMP est toujours supérieur à l'UMP. Le Ψ UMP représente près de 5 % de l'UMP dosé. Cette composition n'est pas constante au cours de la gestation. La somme CG (CMP + GMP) est en augmentation constante jusqu'au 20è jour. Le rapport U/G ($\frac{UMP}{GMP}$) diminue dans le même temps et le rapport U/C ($\frac{UMP}{CMP}$) passe par un minimum entre les 16è et 18è jours.

Il apparait donc une prépondérance progressive des acides de type CG. Celle-ci, liée à l'évolution des rapports U/G et U/C amène à envisager une augmentation des acides ribosomaux qui atteindraient une proportion maximale au 18è jour (Tableau n° XVI).

3°) Rapport des concentrations d'ARN aux concentrations d'ADN.

Le rapport $\frac{ARN}{ADN}$ croît régulièrement du 14è au 19è jour Il est toujours supérieur à 2 et atteint une valeur maximale de 3,19 le 19è jour. Au dela, il reste stable à des valeurs élevées (3,18 le 21è jour)(Tableau n° XVII).

4°) Discussion et conclusion

L'évolution des acides nucléiques placentaires envisagée pendant la dernière semaine de la gestation chez la Ratte

de souche WISTAR paraît caractérisée par un arrêt des synthèses d'ADN le 17è jour. Cet arrêt semble fixer la limite temporelle du fonctionnement hyperplasique de l'organe. A partir du 17è jour, on doit pouvoir conclure à la cessation des multiplications cellulaires. Cependant, les concentrations en ARN continuant à croître, l'activité synthétique demeure élevée jusqu'au 19è jour. Elle est maximale le 18è comme le montre la prépondérance relative des ARN ribosomaux à cette date. Les valeurs élevées du rapport ARN/ADN confirment cette hypothèse et déterminent une activité sécrétoire préférentielle tout au long de la dernière semaine de la gestation qui se traduit par un développement uniquement hypertrophique du placenta après le 17è jour (LARRUE 1971 (a)).

Nous réunissons ainsi un ensemble de paramètres susceptibles de variations sous l'action des mécanismes endocriniens conditionnant la croissance et la sécrétion placentaire

B. - ANIMAUX SOUMIS A DES EQUILIBRES HORMONAUX EXPERIMENTAUX.

Pour réaliser cette étude, nous avons choisi deux moments de l'évolution du placenta au cours de la dernière semaine de gestation. Dans un premier temps, l'expérimentation a porté sur des placentas en phase proliférative, c'est-à-dire, dans la période où les concentrations d'ADN augmentent encore, signe de processus de multiplication cellulaire intense. Pour

Série expérimentale	Castration	Surrénalectomie	Progestérone en mg/jour	Oestradiol en µg/jour
Témoin	-	-	-	-
Castré	+	-	-	-
P_1	+	-	1	-
P_5	+	-	5	-
P_{25}	+	-	25	-
P_5O_1	+	-	5	1
P_5O_{10}	+	-	5	10
P_5O_{100}	+	-	5	100
S	-	+	-	-

TABLEAU N° XVIII : EQUILIBRES HORMONAUX

celà, nous avons choisi le 15è jour de gravidité. Par la suite, notre étude s'est effectuée sur des placentas en fin de gestation où sont seuls présents des phénomènes hypertrophiques caractérisés par des synthèses cellulaires rapides mises en évidence par les valeurs élevées du rapport ARN/ADN, telles que celles que nous observons le 20è jour de la gestation.

L'étude expérimentale du rôle des traitements hormonaux rapportée ci-dessous sera divisée ainsi :

-équilibres hormonaux réalisés
-variations obtenues en phase proliférative
-variations obtenues en phase synthétique
-composition des acides nucléiques

1°) Equilibres hormonaux réalisés.

Les différents traitements sont présentés dans le tableau n° XVIII. Les supplémentations hormonales sont effectuées dès le 12è jour, date de la castration et jusqu'au jour du sacrifice (15è ou 20è). Les résultats expriment la moyenne $\pm \frac{2\sigma}{\sqrt{N}}$ de 2 dosages par animal dans chacune des séries expérimentales soit au minimum 6 dosages par série.

2°) Variations obtenues en phase proliférative.

a. évolution des acides desoxyribonucléiques.

α) Concentrations tissulaires.

La castration de la femelle gestante n'induit pas de variations significatives dans les concentrations tissulaires

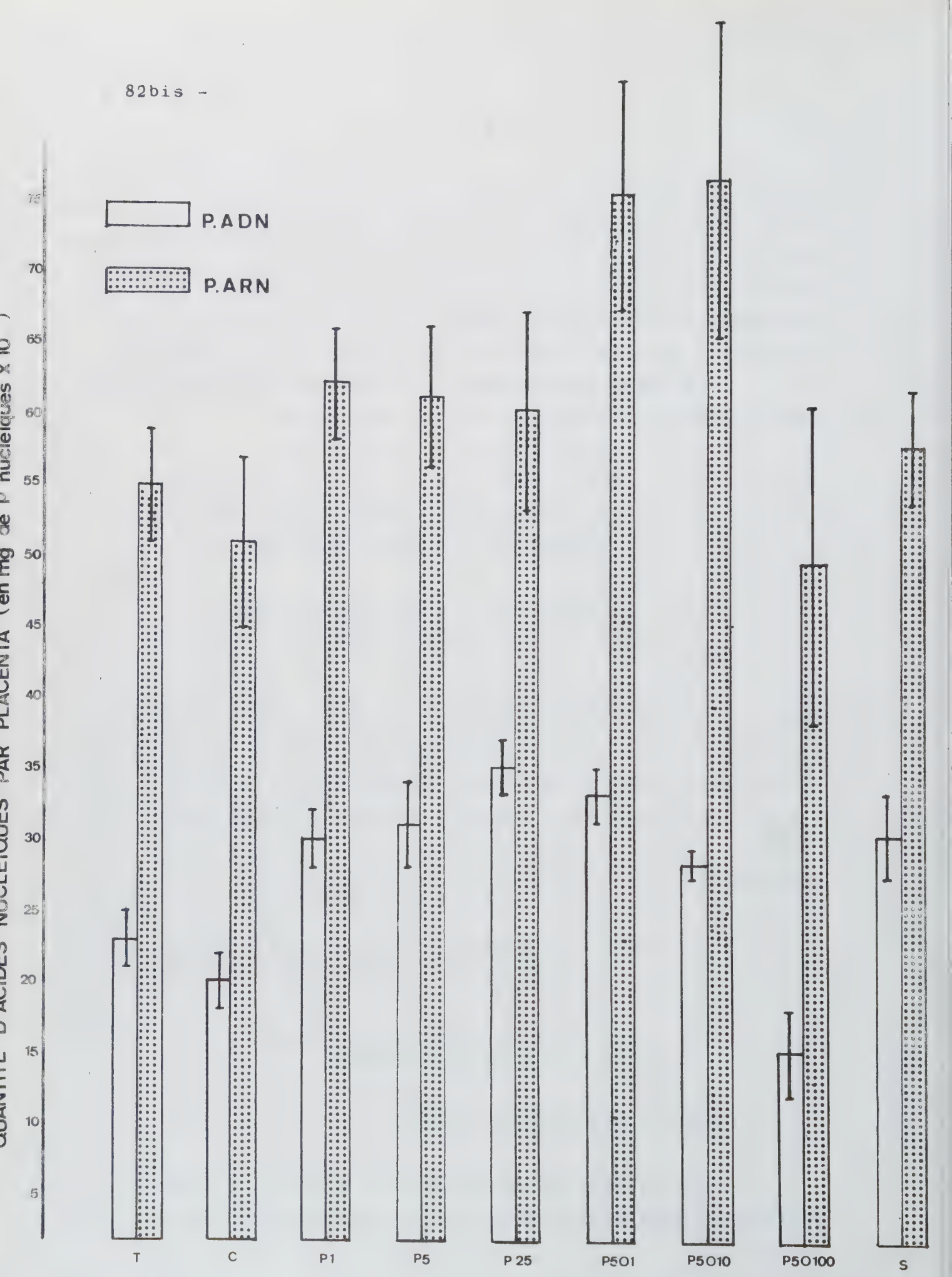


FIG 26 ACIDES NUCLEIQUES AU 15e JOUR DE GESTATION

d'ADN. Celles-ci, par contre, sont augmentées de manière significative chez les animaux recevant de la progestérone après castration ($P < 0,05$) sans que la dose quotidienne injectée paraisse influer. Une nette augmentation apparaît encore dans les cas de surrénalectomie ($P \leq 0,05$). L'injection du mélange progestérone-oestradiol ne produit pas de modifications nettes tant que la dose d'oestradiol ne dépasse pas 10 µg par jour. A 100 µg par jour, les concentrations en ADN sont en forte diminution ($P \leq 0,05$) (Tableau n° XIX).

β) Quantités d'ADN par placenta.

La castration ne modifie pas sensiblement la quantité totale d'ADN par placenta à ce stade de la gestation. Lorsque la progestérone agit seule après castration, ou dans les cas de surrénalectomie de la femelle gestante, la quantité d'ADN par placenta est fortement augmentée et toujours de manière significative par rapport aux animaux en gestation normale. Il en est de même pour les animaux recevant le mélange progestérone-oestradiol à condition que l'oestradiol ne dépasse pas 10 µg par jour. Quand la quantité d'oestradiol atteint 100 µg par jour les quantités d'ADN sont très nettement inférieures à celles des animaux témoins ($P < 0,05$). La comparaison des valeurs trouvées pour les trois équilibres comportant outre la progestérone à dose fixe (5mg), des quantités croissantes d'oestradiol (1, 10 et 100 µg), montre que les quantités d'ADN par placenta sont alors inversement proportionnelles aux doses d'oestradiol injectées (Fig. n° 26).

Séries expérimentales	Nombre d'animaux	Nombre de dosages	P ADN en µg pour 100 mg M.S.D.	P ARN en µg pour 100 mg M.S.D.
Témoins	6	12	161,3 ± 5,4	388,3 ± 18,3
Castrés	3	6	164,3 ± 10,8	419,4 ± 39,4
P_1	3	6	242,5 ± 8,7	493,5 ± 23,8
P_5	3	6	222,6 ± 9,3	436,2 ± 17,8
P_{25}	3	6	233,4 ± 6,5	403,8 ± 22,4
P_5O_1	3	6	180,7 ± 5,9	413,9 ± 17,6
P_5O_{10}	3	6	177,8 ± 3,7	475,2 ± 14,5
P_5O_{100}	3	6	120,0 ± 14,6	374,5 ± 35,3
S	3	6	216,5 ± 9,9	413,2 ± 27,9

TABLEAU N° XIX : VARIATIONS EXPERIMENTALES DES ACIDES NUCLEIQUES AU 15ème JOUR DE LA GESTATION

Séries expérimentales	Témoin	Castré	P_1	P_5	P_{25}	P_5O_1	P_5O_{10}	P_5O_{100}	S
Rapport ARN/ADN	2,40	2,55	2,04	1,95	1,73	2,29	2,67	3,12	1,91

TABLEAU N° XX : EVOLUTION DU RAPPORT ARN/ADN

b. évolution des acides Ribonucléiques

α) Concentrations tissulaires.

Très fluctuantes, de part et d'autre des valeurs moyennes des témoins, dans les cas de castration, les concentrations tissulaires en ARN sont en augmentation significative ($P \leq 0,05$) si la castration est suivie d'injections de progestérone tant que la dose quotidienne ne dépasse pas 5 mg. Tout se passe comme si l'augmentation des concentrations était inversement proportionnelle à la dose de progestérone injectée (Tableau n° XIX).

Lorsque la progestérone agit en présence d'oestradiol, seul l'équilibre à 5 mg de progestérone et 10 µg d'oestradiol est capable de produire une stimulation très importante des concentrations. Dans les autres séries expérimentales, les taux d'ARN tissulaire, égaux ou supérieurs aux témoins ne présentent pas de variations significatives.

β) Quantités d'ARN par placenta

Les quantités d'ARN par placenta, à peine inférieures à celles des animaux témoins chez les castrés, sont toujours supérieures chez les gestantes recevant de la progestérone après castration, sans que les variations atteignent des valeurs significatives. Chez les animaux recevant progestérone et oestradiol, lorsque celui-ci représente 1 à 10 µg par jour, les quantités d'ARN sont augmentées de manière significative ($P \leq 0,05$). Pour 100 µg d'oestradiol, les valeurs restent étroitement comparables à celles des animaux témoins, malgré d'importantes fluctuations. La surrénalectomie ne paraît pas inter-

venir sur l'évolution de ce paramètre (Fig. n° 26).

c. évolution du rapport $\frac{ARN}{ADN}$

Le rapport des concentrations de l'acide ribonucléique aux concentrations de l'acide desoxyribonucléique traduit les évolutions respectives de ces deux paramètres.

A ce moment de la gestation, il est de 2,40 chez les animaux témoins. Sa valeur est sensiblement identique chez les animaux castrés (2,55). Chez les animaux ne recevant que de la progestérone après castration, les concentrations d'ADN sont exaltées alors que l'ARN est peu modifiée, du moins à dose moyenne ou forte. Dans ces conditions, le rapport $\frac{ARN}{ADN}$ diminue de manière proportionnelle à la quantité de progestérone injectée. Les valeurs obtenues sont de 2,04, 1,95 et 1,73 pour des doses quotidiennes respectivement de 1 puis 5 et 25 mg de progestérone.

Lorsque la progestérone agit en présence d'oestradiol, la valeur du rapport, qui est de 1,95 pour 5 mg de progestérone, atteint 2,29 si on associe quotidiennement 1 µg d'oestradiol. Soit une valeur comparable à celle des animaux témoins, malgré la forte augmentation des taux d'ARN et d'ADN. L'action stimulante de l'oestradiol sur l'ARN élève ce rapport à 2,67 pour les animaux recevant 10 µg d'oestradiol par jour. A 100 µg par jour par contre, la diminution très importante des concentrations d'ADN permet d'atteindre une valeur de 3,12, comparable à celle d'animaux normaux en fin de gestation (3,18).

La surrénalectomie, du fait, à cette date, de son action stimulante sur les taux d'ADN tend à abaisser ce rapport

qui est alors de 1,71 (Tableau n° XX).

d. conclusions

L'absence des deux hormones ovariennes, réalisée par la castration, n'apporte pas de modifications fondamentales dans le métabolisme nucléique du placenta pendant la phase proliférative. La surrénalectomie par contre, provoque une stimulation des concentrations d'ADN, à l'exclusion d'une quelconque action sur les ARN.

Ce fait peut être expliqué si l'on suppose, chez les animaux surrénaloprives une stimulation compensatoire des sécrétions stéroïdes ovariennes, de progestérone en particulier pouvant être métabolisée au niveau placentaire et dont les fonctions cortico-mimétiques sont bien connues. Cela d'autant plus que, l'injection quotidienne de progestérone exogène aux animaux castrés se traduit par une stimulation spécifique des concentrations en ADN. Dans ces conditions, en effet, les taux d'ARN n'augmentent de manière significative que jusqu'à 5 mg de progestérone injectés quotidiennement et de manière inversement proportionnelle à la quantité de progestérone injectée.

De nombreuses expériences montrent en effet que les animaux surrénalectomisés pendant la gestation n'exigent aucune supplémentation corticoïde, dès la mise-bas par contre, les femelles ne peuvent subsister qu'en présence de traitement compensatoire..

Lorsque la progestérone agit, après castration, en présence d'oestradiol, les variations des concentrations d'ADN ne sont accusées, par rapport aux témoins en gestation normale, que pour des doses très fortes d'oestradiol. Elles sont alors

dans le sens d'une diminution significative. Les concentrations en ARN ne subissent de variations importantes que dans le cas de l'équilibre à 5 mg de progestérone et 10 µg d'oestradiol où elles sont très fortement augmentées ($P \leqslant 0,01$).

Tout se passe comme si les concentrations en ADN, à cette période de la gestation étaient l'objet d'une double régulation. En présence de progestérone, l'oestradiol exercerait un effet régulateur à doses faibles ou moyennes, pouvant être dépressif à fortes doses. En l'absence de ces deux hormones, aucune variation significative ne peut être décelée.

Il semble donc, à cette date, qu'un phénomène compétitif entre progestérone et oestradiol commande in utéro le métabolisme nucléique.

Le fait de s'adresser à des placentas jeunes, gardant toutes leurs potentialités tissulaires, prolifératives et synthétiques met bien en évidence le rôle de la balance hormonale de la femelle gestante sur le développement placentaire.

Il se posait alors la question de savoir si cette influence était maintenue en fin de gestation.

3°) Variations obtenues en phase synthétique.

a. évolution des acides desoxyribonucléiques.

α) Concentrations tissulaires.

Les concentrations tissulaires, dosées dans toutes les séries expérimentales sont très inférieures à leurs taux du 15è jour. Donc, indépendament du traitement hormonal, le temps de gestation commande le métabolisme nucléique du placenta.

Séries expérimentales		Nombre d'animaux	Nombre de dosages	P ADN en µg pour 100 mg M.S.D.	P ARN en µg pour 100 mg M.S.D.
(Témoins)	I	3	9	$90,2 \pm 6,8$	$285,1 \pm 15,7$
(Castrés)	II	3	6	$64,1 \pm 14,9$	$192,3 \pm 10,9$
(P_1)	III	3	6	$108,4 \pm 9,2$	$278,4 \pm 17,4$
(P_5)	IV	3	6	$110,6 \pm 6,9$	$330,8 \pm 22,4$
(P_{25})	V	3	6	$115,1 \pm 5,4$	$378,4 \pm 18,3$
(P_5O_1)	VI	3	6	$110,2 \pm 23,4$	$315,5 \pm 16,0$
(P_5O_{10})	VII	3	6	$96,7 \pm 7,6$	$410,6 \pm 25,4$
(P_5O_{100})	VIII	3	6	$68,8 \pm 8,9$	$263,2 \pm 13,5$
(S)	IX	3	6	$84,9 \pm 3,8$	$283,4 \pm 16,2$

TABLEAU N° XXI : EVOLUTION DES ACIDES NUCLEIQUES AU 20ème JOUR DE LA GESTATION

Dans quelle mesure, l'expérimentation modifie-t-elle ce processus ?

La castration de la femelle gestante induit, à cette date, une diminution significative des concentrations tissulaires en ADN. Celles-ci, par contre sont augmentées ($P \leq 0,05$) chez les animaux recevant de la progestérone seule après castration, sans que la dose injectée intervienne sur les taux obtenus.

L'injection de progestérone et d'oestradiol produit un effet stimulant (non significatif) pour une dose quotidienne de 1 µg d'oestradiol. Pour 10 µg d'oestradiol, les concentrations sont étroitement comparables à celles des animaux témoins. Pour 100 µg d'oestradiol, les taux sont très nettement diminués ($P \leq 0,05$). La surrénalectomie est, à ce stade, sans action sur les concentrations d'ADN (Tableau n°XXI).

β) Quantités d'ADN par placenta

La castration, du fait de l'action dépressive qu'elle induit sur les concentrations tissulaires d'ADN laquelle est associée à l'effondrement du poids sec signalé par ailleurs, se traduit par une très forte diminution de la quantité d'ADN par placenta.

Lorsque la progestérone est administrée seule après castration, l'augmentation des concentrations d'ADN n'influe sur la quantité totale que dans les limites de l'évolution pondérale du tissu sec. Le poids sec n'étant supérieur au témoin que pour de fortes doses de progestérone, ce n'est qu'à 25 mg par jour qu'apparaît une augmentation significative de la quantité d'ADN par placenta.

Lorsque progestérone et oestradiol sont injectés ensembles, le rétablissement d'un taux d'hydratation tissulaire normal, associé à une augmentation de la quantité de poids sec

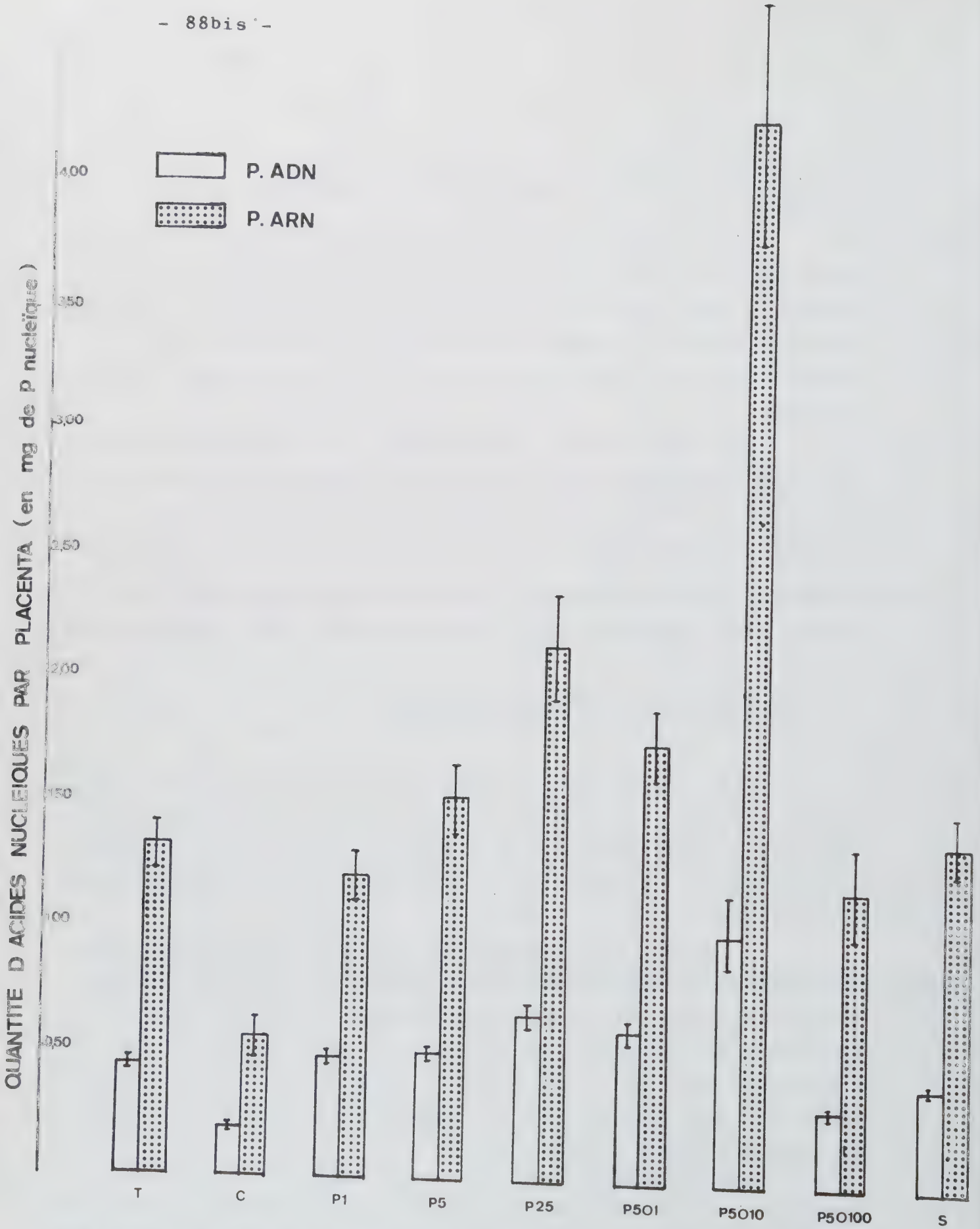


FIG 27 ACIDES NUCLEIQUES AU 20^{e} JOUR DE GESTATION

de tissu placentaire, commande, malgré des concentrations normales, de très fortes augmentations de la quantité d'ADN par placenta. A 10 µg par jour d'oestradiol, la quantité d'ADN par placenta est ainsi plus que doublée par rapport aux témoins. L'effet régulateur de l'hydratation placentaire est insuffisant cependant à masquer la chute des concentrations tissulaires lorsque l'oestradiol est injecté à 100 µg par jour. L'effondrement de la quantité d'ADN par placenta est alors important.

Les animaux surrénalectomisés présentent, à ce stade, des quantités d'ADN par placenta comparables à celles des animaux témoins (Fig. n° 27).

b. évolution des acides ribonucléiques

α) Concentrations tissulaires

La castration provoque un effondrement très significatif des taux d'ARN tissulaire. L'injection de progestérone se traduit par une action stimulante proportionnelle à la dose de progestérone injectée.

L'injection de 5 mg de progestérone, associés à de l'oestradiol montre qu'il existe un équilibre entre les deux hormones qui se traduit, à ce stade,par une réponse variable qui est fonction de la dose d'oestradiol injectée. Pour 1 µg d'oestradiol, il n'y a pas de modification des taux obtenus avec la progestérone seule. 10 µg d'oestradiol réalisent une très forte stimulation des taux d'ARN. Porté à 100 µg par jour, l'oestradiol exerce un effet dépressif non significatif. La surrénalectomie de la femelle gestante est sans effet sur ce métabolisme (Tableau n° XXI).

β) Quantités d'ARN par placenta.

Compte tenu de l'évolution pondérale, la castration provoque un effondrement des quantités d'ARN par placenta en fin de gestation, Lorsque les animaux reçoivent de la progestérone, les quantités d'ARN croissent en fonction des quantités de progestérone injectées. L'augmentation est significative pour 25 mg par jour. Quand la progestérone agit en présence d'oestradiol, 5 mg suffisent, en présence de 1 µg d'oestradiol pour réaliser un effet stimulant comparable, mais, quand la dose d'oestradiol est portée à 10 µg, la quantité d'ARN par placenta devient 3 fois supérieure à la normale. Cet effet disparaît si l'oestradiol est administré à fortes doses (100 µg). On retrouve alors des teneurs normales par placenta. La surrénalectomie ne produit aucune variation caractéristique (Fig. n° 27).

c. évolution du rapport $\frac{ARN}{ADN}$

Le rapport des concentrations de l'ARN aux concentrations de l'ADN qui est de 3,16 chez les animaux témoins, est peu modifié chez les animaux castrés (3,00). Les Rattes recevant de la progestérone présentent des rapports $\frac{ARN}{ADN}$ placentaires dont les valeurs croissent proportionnellement aux taux de progestérone injectée. Dès 5 mg par jour, les valeurs du rapport sont étroitement comparables à celles des animaux témoins (3,07). Le maintien de concentrations élevées en ADN explique la faible valeur enregistrée pour des doses plus faibles de progestérone (2,57 pour 1 mg par jour). Les concentrations d'ARN restent identiques à celles des animaux

Séries expérimentales	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Rapport ARN/ADN	3,16	3,00	2,57	3,07	3,28	2,87	4,35	3,81	3,34

TABLEAU N° XXII : EVOLUTION DU RAPPORT ARN/ADN AU 20ème JOUR

témoins. A 25 mg de progestérone par jour, l'action stimulante sur les concentrations d'ARN permet d'obtenir un rapport $\frac{ARN}{ADN}$ légèrement supérieur à celui des témoins (3,28). L'adjonction de 1 µg d'oestradiol aux 5 mg de progestérone ne modifie pas sensiblement la valeur du rapport $\frac{ARN}{ADN}$ qui reste comparable à celle où la progestérone agit seule (2,87). Quand 10 µg par jour d'oestradiol sont injectés, la faible diminution du taux d'ADN associée à la très forte augmentation du taux d'ARN, produit la valeur maximale du rapport des concentrations des acides nucléiques (4,35), qui traduit une intense activité synthétique concomitante d'un développement pondéral exagéré. Pour 100 µg d'oestradiol, bien que les concentrations en ARN restent normales, l'intense diminution des taux d'ADN explique un rapport élevé (3,84). La surrénalectomie ne produit aucune variation notable dans l'évolution de ce rapport comparé à celui des animaux témoins (3,34) (Tableau n° XXII).

d. conclusion

La réalisation expérimentale d'une imprégnation hormonale constante au cours de la dernière semaine de la gestation, ne modifie pas l'évolution générale des acides nucléiques telle que nous l'avons constatée chez les animaux en gestation normale, à savoir, une diminution des concentrations en ADN et en ARN près du terme.

Cependant, compte tenu de ce phénomène essentiel, il est possible, par des équilibres hormonaux expérimentaux de moduler l'amplitude des diminutions. C'est ainsi que la castration induit une diminution significative des concentrations

en ADN et en ARN par rapport aux animaux témoins, sans toutefois modifier sensiblement la valeur du rapport $\frac{ARN}{ADN}$. Tout se passe comme si nous étions en présence d'un épuisement des réserves nucléiques, surtout au niveau de l'ADN pouvant expliquer l'impossibilité de prolonger la gestation au dela du 20è jour. La progestérone injectée après castration stimule comme au 15è jour les concentrations en ADN; son action sur l'ARN est en fin de gestation, directement proportionnelle à la dose de progestérone injectée. L'injection du mélange progestérone-oestradiol produit les mêmes effets qu'au 15è jour; plus la dose d'oestradiol est forte, plus l'effet dépressif est marqué sur l'ADN mais l'amplitude est très inférieure à celle du 15è jour. L'action sur l'ARN est identiquement reproduite, stimulante, et maximale pour un équilibre précis (5 mg de progestérone et 10 µg d'oestradiol), comme au 15è jour.

En cette fin de gestation, la surrénalectomie est sans effet sur le métabolisme des composés nucléiques.

4°) Etude qualitative des Acides Nucléiques

a. composition des ADN

La composition des ADN étudié par le dosage spectrophotométrique de la Guanine et de l'Adénine et l'expression du rapport A/G, ne permet pas de mettre en évidence des différences fondamentales entre les séries expérimentales. Tout au plus, pouvons nous noter une tendance à l'augmentation relative de l'Adenine dans la série recevant de très fortes

Séries expérimentales	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
Adenine	1,31	1,29	1,30	1,32	1,36	1,33	1,32	1,26	1,32
Guanine	±0,03	±0,02	±0,02	±0,03	±0,04	±0,05	±0,05	±0,03	±0,02

TABLEAU N° XXIII : RAPPORT ADENINE/GUANINE DES ADN

Séries expérimentales	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
CPM en µ mole pour 100	±26,9 ± 0,2	±26,6 ± 0,4	26,6 ± 0,3	±24,4 ± 0,6	±27,9 ± 0,7	±26,1 ± o,4	±29,5 ± 0,4	±25,2 ± 0,3	±28,0 ± 0,3
AMP en µ mole pour 100	±18,9 ± 0,2	±18,4 ± 0,3	18,4 ± 0,1	±18,2 ± 0,4	±19,3 ± 0,3	±17,5 ± 0,3	±18,9 ± 0,2	±21,1 ± 0,4	±19,2 ± 0,5
UMP en µmole pour 100	± 0,5 ± 0,2	± 0,6 ± 0,3	0,3 ± 0,1	± 0,2 ± 0,2	± 0,4 ± 0,2	± 0,6 ± 0,3	± 0,3 ± 0,2	± 1,6 ± 0,4	± 1,8 ± 0,3
UMP en µmole pour 100	±18,2 ± 0,3	±17,8 ± 0,3	19,6 ± 0,4	±19,4 ± 0,5	±17,3 ± 0,3	±19,6 ± o?6	±17,2 ± 0,3	±15,2 ± 0,4	±16,7 ± 0,3
GMP en µ mole pour 100	±34,8 ± 0,6	±35,9 ± 0,5	35,4 ± 0,2	±37,6 ± 0,3	±36,3 ± 0,2	±36,1 ± 0,3	±34,0 ± 0,5	±36,5 ± 0,2	±34,2 ± 0,3
CMP + GMP en µ mole pour 100	±61,7 ± 0,9	±62,6 ± 0,8	62,0 ± 0,5	±61,5 ± 0,7	±64,2 ± 0,6	±62,7 ± 0,4	±63,5 ± 0,7	±61,7 ± 0,3	±62,1 ± 0,5

TABLEAU N° XXIV : COMPOSITION NUCLEOTIDIQUE DES ARN

concentrations de progestérone (25 mg par jour). Inversement, l'Adenine est en diminution relative dans la série recevant de très fortes concentrations d'oestradiol (5 mg de progestérone - 100 µg d'oestradiol). Ces fluctuations ne peuvent jamais être considérées comme significatives (Tableau n° XXIII).

b. composition des ARN

Les ARN totaux, peu influencés par la castration, subissent des variations parfois importantes dans les cas de supplémentation hormonale. C'est ainsi que l'on note une forte teneur en UMP qui prédomine alors sur l'AMP dans les cas ou la progestérone agit seule aux doses de 1 et 5 mg par jour, ou en présence d'une faible quantité d'oestradiol (1 µg). Pour une très forte dose de progestérone, ou pour un équilibre progestérone-oestradiol de 5 mg-10 µg, capable de produire des placentas géants en fin de gestation, le CMP atteint des taux très élevés. Lorsque l'oestradiol est présent à très fortes concentrations (100 µg), les faibles pourcentages de CMP et surtout d'UMP sont compensés par une forte augmentation de l'AMP.

Le ψUMP est présent en quantités importantes (10,5 % de l'UMP) dans deux séries expérimentales (progestérone 5 mg - oestradiol 100 µg et surrénalectomie).

Ces variations indiquent des taux différents dans la répartition des types d'acide ribonucléique avec, dans les cas de placentas géants, une prépondérance des acides de type CG (CMP + GMP) caractéristiques des acides ribonucléiques ribosomaux pouvant traduire une accélération des synthèses protéiques (tableau n° XXIV).

III. - CONCLUSIONS -

Le meilleur critérium de l'action de l'équilibre hormonal de la gestation sur les acides nucléiques paraît être dans l'expression des concentrations tissulaires des composés nucléiques.

Dans ces conditions, l'âge du placenta soumis à l'expérimentation se doit d'être précisé car le tissu placentaire réagit différement à un équilibre hormonal déterminé selon le moment de la gestation. Toutefois, ces variations ne sont que relatives car la réalisation d'une balance hormonale constante au cours de la dernière semaine de la gestation, bien que s'écartant de beaucoup des réalités physiologiques, ne peut empêcher la diminution générale des concentrations en acides nucléiques près du terme.

Il est cependant possible de percevoir, dans ces limites, quelques manifestations caractéristiques.

La castration n'influe sur le métabolisme nucléique du placenta qu'en fin de gestation. L'appauvrissement progressif en matériel nucléique pourrait rendre compte d'un vieillissement précoce de l'organe rendant impossible la poursuite de la gestation au delà du 20è jour.

La progestérone injectée seule stimule les concentrations en ADN. Le maximum de stimulation, réalisé par des doses faibles au 15è jour, nécessite des doses très élevées au 20è.

L'oestradiol administré avec de la progestérone, paraît réguler les concentrations d'ADN. Cette action, très nette en phase hyperplasique, perd de son importance en phase synthétique. L'action sur l'ARN est variable selon la valeur

du rapport de la quantité d'oestradiol à la quantité de progestérone injectée. Dans nos conditions expérimentales un rapport de $\frac{1}{500}$ se traduit par une très forte stimulation.

La surrénale paraît jouer un rôle régulateur sur les concentrations d'ADN en phase proliférative. Nous verrons, dans le châpitre suivant, qu'au même moment, la surrénale est indispensable à un métabolisme normal du glycogène. Ceci implique que l'imprégnation hormonale de la femelle gestante nécessaire au bon développement foeto-placentaire, n'est pas circonscrite aux seules hormones gonadiques.

C H A P I T R E V I I

"LE GLYCOGENE PLACENTAIRE"

DETERMINISME DE SON EVOLUTION

I. - HISTORIQUE.

II. - RESULTATS PERSONNELS.

A. - EVOLUTION DU GLYCOGENE CHEZ L'ANIMAL EN GESTATION NORMALE.

B. - GLYCOGENE ET EQUILIBRE HORMONAL DE LA GESTATION.

III. - CONCLUSIONS.

I. - HISTORIQUE -

Depuis les premières observations de CLAUDE BERNARD (1859, a - b - c), mettant en évidence le glycogène placentaire et son évolution au cours de la gestation, les confirmations histochimiques ou biochimiques, de ce métabolisme particulier, furent apportées dans de nombreuses espèces animales, sans que sa signification ne soit encore clairement établie.

CHIPMAN (1902) étudie sa distribution histologique chez le Lapin, LOCHEAD et CRAMER (1907 et 1908) déterminent ses variations quantitatives au cours de la gestation dans le placenta et le foie foetal de la même espèce. DRIESSEN (1907) réalise la première étude histologique dans l'espèce humaine suivi par GOLDMANN (1912) et plus récemment VILLEE (1953) et ROUX (1957). Quelles que soient les techniques utilisées, les observations initiales de CLAUDE BERNARD selon lesquelles, la diminution du taux de glycogène placentaire était concomitante de la charge hépatique foetale, ont été vérifiées par HUGGETT (1929), LOVELAND et coll. (1931), TUCHMANN-DUPLESSIS et BORTOLAMI (1954) chez le Lapin ; DU BOIS et DU COMMUN (1955) chez le Cobaye ; SZENDI (1933), COREY (1935(a)), BRIDGMAN (1948) et PADYKULA (1958) chez le Rat, alors que HUGGETT réalisait en 1957 une étude comparative du métabolisme glucidique chez différentes espèces (homme, rongeur, ovins.....).

En 1958, BRASSEUR et coll. travaillant sur les Rattes, étudient par voie chimique, la concentration du glycogène placentaire du 12è au 21è jour de gestation. Ils confirment les résultats de SZENDI (1933) : la concentration est maximale

aux 15è-16è jours, puis diminue très fortement près du terme. BUIMER et DICKSON (1960) en donnent la répartition histochimique entre le 10è et le 17è jour puis PADYKULA et RICHARDSON (1963) , par des méthodes biochimiques et histochimiques, réalisent l'étude de la mise en réserve du glycogène dans le placenta de Rat entre le 12è et le 21è jour de gestation, et observent un maximum de concentration au 16è jour dans le disque placentaire, en même temps qu'une évolution topographique centripète de la répartition histologique. CHRISTIE (1968) confirme les données histochimiques et les étend à d'autres mammifères.

Ainsi, nous connaissions l'évolution aussi bien quantitative que topographique du glycogène dans l'espèce qui nous intéressait pour autant que l'on s'adressait à une Ratte en gestation normale. Il en était tout autrement en ce qui concernait des animaux soumis à des conditions hormonales variées.

Dès 1929, HUGGETT envisageait un contrôle maternel des variations de concentration du glycogène placentaire, mais il concluait à l'indépendance du métabolisme placentaire à cet égard. COREY (1935(b)) étudiait les modifications intervenant dans des conditions hormonales variées et concluait lui aussi à la relative inertie du placenta aux variations hormonales de la femelle gestante. Ces résultats recevaient une confirmation en 1954 lorsque FAHMY et HUGGETT évaluaient dans plusieurs espèces la distribution comparative du glycogène et de la phosphatase alcaline dans des conditions hormonales variées (progestérone, cortisone, extraits thyroïdiens etc... administrés à la mère). Le glycogène leur apparaissait comme un produit du métabolisme endogène du placenta et non comme une substance en transit vers le foetus car la phosphatase alcaline et le glycogène ne se trouvaient jamais ensembles détectés

dans une même cellule, et, si les conditions hormonales réalisées diminuaient la phosphatase alcaline, elles étaient sans effet sur le glycogène. Cette notion d'indépendance du glycogène placentaire vis-à-vis des altérations hormonales de la femelle gestante, se retrouve dans l'expérience de CHEDID et coll. (1955) qui notent que l'injection de cortisone reste sans effet sur le glycogène placentaire. Dans le même temps, cependant, JOST et JACQUOT (1955) lient la charge hépatique foetale en glycogène à une chute du glycogène placentaire et HUGGETT, associé à MORRISON (1955) montre, par l'utilisation du glucose ^{14}C, que chez le Lapin, le glycogène placentaire est en état de perpétuel échange avec le glucose sanguin maternel. Il était alors établi que le placenta synthétisait son glycogène à partir du glucose maternel.

Pourtant, en 1958, VAN YPERSELE DE STRIHOU et VAES, ne notaient pas de variations de charge en glycogène placentaire après injection de cortisone à la Ratte gestante ; peut être la réponse tenait-elle, après que BARKER et coll. aient défini le rôle de l'oestrogène dans l'utilisation du glucose dans l'utérus (1966, a et b), dans l'expérience de BELLAMY (1967) qui montrait chez des Rats traités au cortisol, qu'une partie de la synthèse du glycogène se faisait à partir d'une source intracellulaire d'amino-acides (néo-glycogénèse), mais MANNS et BROCKMAN (1969) rapportaient le rôle de l'insuline maternelle dans la synthèse du glycogène foetal. Le problème restait donc posé de savoir, d'une part, qu'elle était l'origine exacte du glycogène placentaire, qu'est-ce qui déterminait son évolution et quel était le rôle de l'équilibre hormonal de la femelle gestante sur son métabolisme.

Ce sont ces questions que nous avons abordées (LARRUE 1969 (c)), (LARRUE et TEYSSIER-MARTHUILL 1969)) par des techniques histologiques et biochimiques rapportées par ailleurs chez les animaux en gestation normale ou soumis à des conditions hormonales variées.

II. - RESULTATS PERSONNELS -

A. - EVOLUTION DU GLYCOGENE CHEZ L'ANIMAL EN GESTATION NORMALE.

L'expérimentation a été réalisée sur 60 Rattes laissées en gestation normale, les placentas ont été prélevés entre le 14è et le 22è jour de gestation.

1°) Etude chimique

Les résultats enregistrés après dosage selon la technique de WALAAS et WALAAS, montrent que le taux du glycogène placentaire, exprimé en mg de glucose pour 100 mg de tissu placentaire frais, est maximum le 16è jour de la gestation (tableau n° XXV). Les concentrations, faibles les 14è et 15è jours, subissent une brusque augmentation entre le 15è et le 16è jour, puis diminuent plus lentement ensuite pour revenir à des taux identiques à ceux du 14è jour en fin de gestation. On peut cependant considérer qu'à partir du 18è jour, la concentration en glycogène placentaire reste sensiblement constante.

Lorsque les résultats sont exprimés en quantité de glycogène par placenta, les résultats obtenus, rassemblés dans le tableau n° XXV, montrent qu'entre le 15è et le 16è jour, la quantité de glycogène par placenta décuple. Par la suite,

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Nombre de femelles gestantes	6	5	6	7	8	11	6	4	7
Nombre de placentas	65	53	69	73	81	90	63	45	78
Taux de glycogène (mg/100 mg)	$130^{+}_{-}33$	$115^{+}_{-}47$	$794^{+}_{-}178$	$396^{+}_{-}102$	$164^{+}_{-}41$	$187^{+}_{-}80$	$227^{+}_{-}86$	$150^{+}_{-}67$	$138^{+}_{-}20$
Quantité de glycogène en mg/placenta	$105^{+}_{-}27$	$164^{+}_{-}58$	$1636^{+}_{-}188$	$1140^{+}_{-}180$	$530^{+}_{-}50$	$736^{+}_{-}86$	$1035^{+}_{-}101$	$729^{+}_{-}81$	$649^{+}_{-}35$

TABLEAU :N°XXV : GLYCOGENE : ANIMAUX EN GESTATION NORMALE

Jours de gestation	Grandes cellules trophoblastiques	Petites cellules trophoblastiques	Zone Labyrinthique	Foie foetal
14	++	+++	0	0
15	++	+++	+	0
16	++	+++	+	0
17	++	++	++	0
18	+	++	++	+
19	+	+	+++	++
20	+	+	+++	+++
21	+	+	+++	+++
22	+	+	+++	+++

TABLEAU N°XXVI : EVOLUTION TOPOGRAPHIQUE DU GLYCOGENE

\+ : présence de quelques éléments cellulaires isolés présentant des grains cytoplasmiques
++ : apparition de flaques colorées, de surface variable
+++ = présence constante de particules dans le tissu considéré

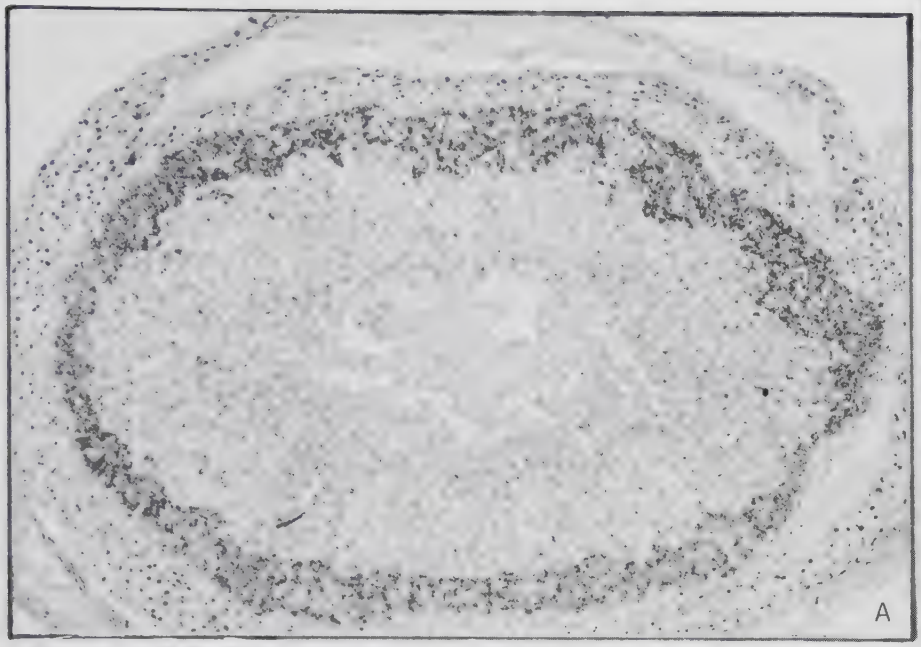
elle diminue très progressivement dans les 6 derniers jours, mais atteint encore des valeurs 6 fois supérieures à celles du début de la gestation. Donc, bien que son taux diminue, le glycogène est un élément constant du placenta dans la dernière semaine de la gestation où il se trouve en quantités appréciables

2°) Etude histochimique

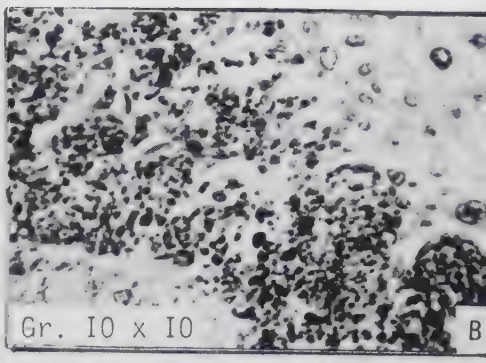
L'utilisation de la réaction au CARMIN de BEST, ou à l'ACIDE PERIODIQUE SCHIFF, avant et après la digestion salivaire, nous a permis de suivre l'évolution topographique du glycogène placentaire. Les résultats sont exprimés dans le tableau ci-contre.

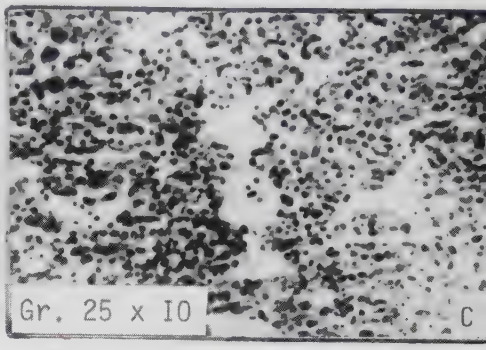
Nous avons suivi le devenir du glycogène dans trois éléments essentiels du parenchyme placentaire, à savoir : les grandes cellules trophoblastiques, les petites cellules trophoblastiques (cellules à glycogène) et la zone labyrinthique ainsi que son apparition dans le foie foetal (Tableau n° XXVI).

Il apparaît une évolution centripète de la répartition du glycogène placentaire, celui-ci présent, en ce qui concerne le placenta foetal, dans les régions périphériques jusqu'au 16è jour (grandes cellules trophoblastiques et cellules à glycogène), apparaît progressivement dans la partie interne du disque placentaire, la région labyrinthique se montrant de plus en plus chargée alors que la gestation approche de son terme. Il est remarquable de constater que la charge labyrinthique (zone d'échange mère-foetus) précède de peu la charge du foie foetal. Cependant, dans cette zone, le glycogène apparaît toujours sous la forme de grains individualisés alors



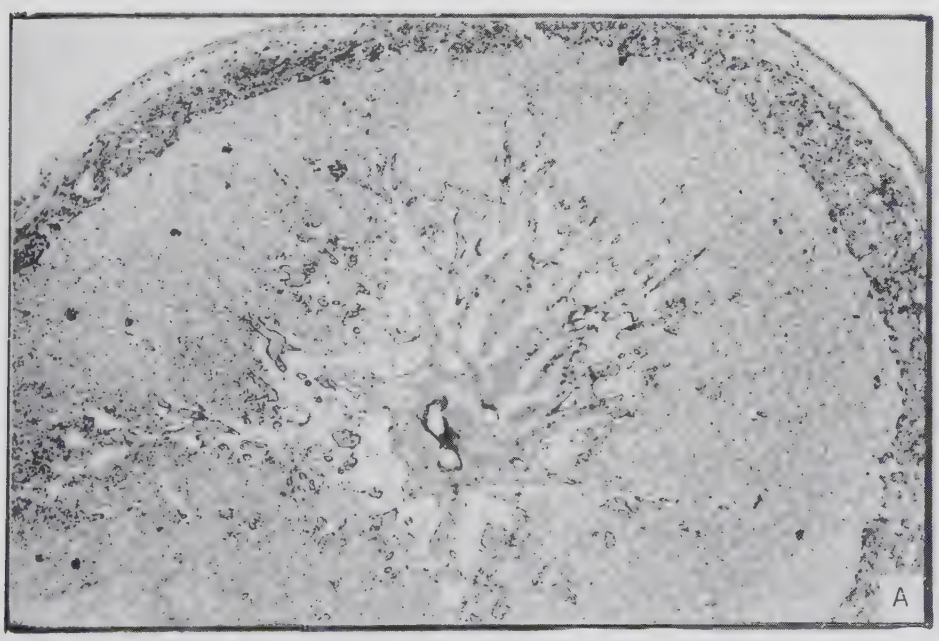
Gr. I x IO



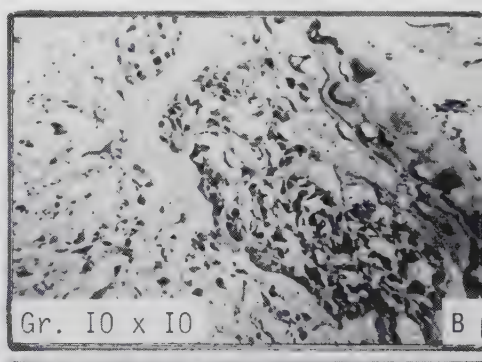


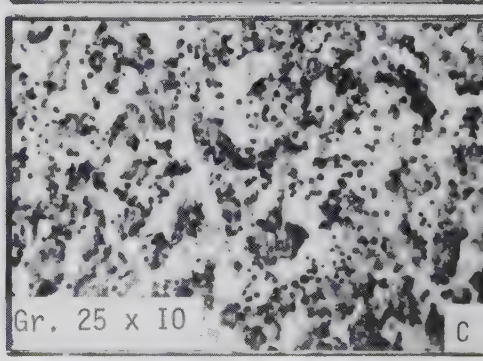
I5ème JOUR : A) PLACENTA ENTIER B) PETITES CELLULES TROPHOBLASTIQUES

C) FOIE FOETAL



Gr. I x IO





20ème JOUR : A) PLACENTA ENTIER B) PETITES CELLULES TROPHOBLASTIQUES

C) FOIE FOETAL

FIG N° 28 : EVOLUTION DU GLYCOGENE

qu'au moment de sa plus forte concentration dans les éléments spécialisés des petites cellules trophoblastiques, il réalise un véritable "laquage" cytoplasmique, en accord avec les concentrations maximales alors trouvé par dosage chimique (Fig. n° 28).

B. - GLYCOGENE ET EQUILIBRE HORMONAL DE LA GESTATION.

1°) Influence des hormones gonadiques.

L'influence des hormones gonadiques a été testée par la réalisation des équilibres suivants :

Série expérimentale	Castration 12è jour	Progestérone mg/jour	Oestradiol en ug/jour
I	+	-	-
II	+	5	-
III	+	25	-
IV	+	5	5
V	+	5	50

Nous étudierons successivement chacune des séries expérimentales.

a. castration au 12è jour sans supplémentation hormonale.

Exprimé en concentration tissulaire, le taux de glycogène reste sensiblement constant à partir du 15è jour de gestation. Mais le pic de concentration apparu chez le témoin

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20
Nombre de femelles gestantes	5	3	6	2	3	4	3
Nombre de placentas	50	29	47	17	14	21	8
Taux de glycogène (mg/100 mg)	106±38	222 ± 74	304±114	92±30	216± 72	250 ± 57	257±52
Quantité de glycogène mg/placenta	80	302	553	248	678	842	848

TABLEAU XXVII : GLYCOGENE : ANIMAUX CASTRES

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Nombre de femelles gestantes	3	3	3	3	4	4	3	2
Nombre de placentas	35	28	37	25	31	19	28	22
Taux de glycogène I mg (100 mg)	208 ±43	193 ± 77	583 ±86	806±186	413±67	455±116	329±163	168±68
Quantité de glycogène mg/placenta	173	228	1428	2120	1718	2093	1612	818

TABLEAU N° XXVIII : GLYCOGENE : ANIMAUX CASTRES + 5 mg DE PROGESTERONE

n'est pas ici décelable. La castration a donc pour effet majeur de supprimer le pic de concentration du 16è jour. Par la suite, les taux restent toujours comparables à ceux des animaux témoins du même âge. La même évolution apparaît lorsque l'on exprime la quantité totale de glycogène par placenta. Celle-ci croît entre le 15è et le 20è jour d'une manière à peu près régulière. Les quantités obtenues en fin de gestation restent étroitement comparables à celles des animaux témoins (Tableau n° XXVII).

L'évolution topographique est identique à ce qu'elle est dans les placentas normaux, la même évolution centripète peut être mise en évidence, mais ici la charge du foie foetal est légèrement retardée. Nous n'avons pu mettre en évidence les grains de glycogène qu'à partir du 20è jour dans le foie embryonnaire. Les grains sont tous situés dans les espaces vasculaires.

b. castration au 12è jour suivie d'une injection quotidienne de 5 mg de Progéstérone.

Le traitement ainsi réalisé après castration, s'il permet le rétablissement du pic de concentration, (légèrement retardé cependant) par rapport aux témoins, se traduit par une exaltation très nette jusqu'au 19è jour. Cette stimulation intervient par ailleurs à tous les moments de la deuxième semaine de gestation et se traduit par une quantité de glycogène par placenta particulièrement élevée jusqu'au 20è jour (Tableau n° XXVIII).

L'évolution topographique ne traduit pas de variations significatives par rapport aux placentas normaux, mais la charge glycogénique du foie foetal est rétablie dans sa

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Nombre de femelles gestantes	2	2	2	4	3	3	2	3
Nombre de foetus	19	16	16	39	40	24	21	26
Taux de glycogène (mg/100 mg)	140 ± 38	274 ± 52	866 ± 98	492 ± 78	554 ± 116	316 ± 100	232 ± 72	110 ± 84
Quantité de glycogène en mg/placenta	270	414	1871	1579	2084	1273	1216	768

TABLEAU N° XXIX : GLYCOGENE : ANIMAUX CASTRES + 25 mg DE PROGESTERONE

Jours de gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Nombre de femelles gestantes	3	3	3	2	2	3	5	3
Nombre de placentas	26	32	26	17	25	25	44	30
Taux de glycogène (mg/100 mg)	412 ± 108	260 ± 79	334 ± 72	290 ± 46	308 ± 78	142 ± 66	187 ± 78	180 ± 65
Quantité de glycogène en mg/placenta	341	317	638	667	1072	655	1022	914

TABLEAU N° XXX : GLYCOGENE : ANIMAUX CASTRES + 5 mg DE PROGESTERONE ET 5 µg D'OESTRADIO

chronologie à savoir : apparition des premiers grains de glycogène dans les espaces vasculaires aux 17è - 18è jours, sans réaction cellulaire, quelques grains cytoplasmiques positifs dans les hépatoblastes au 19è jour et charge généralisée dès le 20è jour.

c. castration suivie d'une injection de 25 mg par jour de Progestérone.

L'augmentation de la quantité de progestérone injectée a pour premier effet de rétablir le maximum de concentration au 16è jour de la gestation, mais l'exaltation des concentrations signalée dans le précédent traitement jusqu'au 20è jour, est toujours présente bien que légèrement atténuée. La quantité totale par placenta, du fait de l'augmentation pondérale de ceux-ci, reste néanmoins très nettement supérieure à la normale (Tableau n° XXIX).

La répartition topographique est identique à celle obtenue avec 5 mg de progestérone y compris en ce qui concerne la charge du foie foetal. En fait, elle est étroitement comparable à celle des animaux témoins.

d. castration suivie de l'injection de 5 mg de progestérone associée à 5 µg d'oestradiol.

L'adjonction dès le 12è jour de 5 µg d'oestradiol à l'injection quotidienne de 5 mg de progestérone, se traduit par deux types de réactions.

Tout d'abord, aux 14è et 15è jours, par des taux placentaires très élevés et très supérieurs à ceux des placentas normaux. Par la suite, nous constatons une impossibilité

à obtenir le pic de concentration du 16è jour, les concentrations tissulaires du glycogène restent stables jusqu'au 18è jour, inférieures à ce qu'elles étaient lorsque la progestérone agit seule à la même dose. Par contre, à partir du 19è jour, elles diminuent très nettement pour revenir à des taux identiques à ceux des placentas témoins.

Exprimée en quantité de glycogène par placenta, l'évolution est un peu différente du fait de l'augmentation pondérale créée par le traitement en fin de gestation. Aux 14è et 15è jours, les quantités sont significativement supérieures à celles trouvées chez les animaux ne recevant que 5 mg de Progestérone ou maintenus en gestation normale. Entre le 16è et le 18è jour, elles deviennent nettement inférieures aux deux séries de référence ; mais, à partir du 18è jour, si elles restent plus faibles que celles de la série ne recevant que la progestérone, elles deviennent comparables à celles de la série témoin. Enfin, au 21è jour, nous ne notons pas de différence significative avec les animaux témoins (Tableau n° XXX).

L'évolution topographique reste comparable d'une manière globale à celle des animaux témoins. Cependant, si la charge centripète des éléments tissulaires du placenta est le phénomène majeur, il convient de noter que la charge labyrinthique est beaucoup plus discrète que dans les autres séries expérimentales. Il est impossible de mettre en évidence dans cette série une répartition homogène du glycogène dans le tissu. Le maximum de présence des grains n'est jamais représenté que par quelques îlots positifs, épars dans la masse tissulaire. La charge du foie foetal paraît cependant avoir une chronologie normale : posivité de la réaction histochimique dans les espaces vasculaires aux 17è et 18è jours, présence d'éléments cellulaires à cytoplasme réactif au 19è jour, flaques

ours de gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
ombre de femelles gestantes	2	3	3	2	2	2	2	2
ombre de placentas	18	8	18	15	23	14	16	9
aux de glycogène mg/100 mg	406±64	520±80	750±68	642±84	440±120	250±65	216±72	170±60
uantité de glycogène en mg/placenta	252	650	1680	1522	1294	924	765	714

TABLEAU N° XXXI : GLYCOGENE : ANIMAUX CASTRES + 5 mg DE PROGESTERONE + 50 µg D'OESTRADIOL

réactives au 20è jour, et charge intense au 21è jour, phénomènes identiques à ceux mis en évidence chez les animaux en gestation normale.

L'oestradiol, apparaît donc comme jouant un rôle réel mais cependant moins important que la progestérone dans l'évolution du glycogène placentaire.

e. castration suivie de l'injection de 5 mg de progestérone et de 50 µg d'oestradiol.

L'augmentation de la dose d'oestradiol injectée a pour effet de rétablir un pic de concentration le 16è jour de la gestation. Cependant, comparée aux concentrations obtenues avec 5 µg d'oestradiol, abstraction faite de la période 15 - 17è jours, l'évolution est identique. Nous retrouvons donc l'exaltation précoce du 14è jour et les taux normaux, bien que légèrement supérieurs à partir du 19è jour. Mais en fin de gestation, les différences ne sont pas significatives, comparées à la série précédente. Rapporté aux concentrations obtenues chez les témoins, le seul fait significatif réside dans l'étalement du pic de concentration maximale qui évolue beaucoup plus lentement. Les taux obtenus en fin de gestation (21è jour) restent similaires.

La quantité de glycogène exprimée par placenta ne fait pas apparaître de modifications nouvelles. Le poids placentaire, bien qu'inférieur à celui des animaux témoins, évolue identiquement, si bien qu'au 21è jour, l'analogie entre les deux séries reste étroite (Tableau n° XXI).

L'évolution topographique est comparable à tous les niveaux et à toutes les périodes à celle de la série précédente, y compris dans la charge du foie fœtal.

f. conclusion

Nos résultats sont en accord avec ceux d'HUGGETT, COREY, FAHMY et HUGGETT, CHEDID et coll. qui insistent sur l'indépendance du glycogène placentaire aux conditions hormonales de la gestation, lorsque, comme dans leurs expériences, on examine le placenta le dernier jour de la gestation (21è). Il ne nous a pas été possible, en effet, de déceler de différences significatives à ce moment.

Cependant, les modifications métaboliques interviennent beaucoup plus précocement et en particulier au moment de la réalisation du pic de concentration maximale le 16è jour.

L'observation de ce pic, nécessite en effet, la présence d'une imprégnation hormonale. Le défaut d'hormones gonadiques réalisé par la castration, supprime quasi totalement ce maximum de concentration et réalise une imprégnation constante du tissu placentaire. De ce fait, la charge hépatique foetale s'en trouve retardée et incomplète. La progestérone paraît suffisante au rétablissement du maximum de concentration du 16è jour. A doses moyennes (5 mg) ou fortes (25 mg), lorsqu'elle agit seule, l'évolution est perturbée et on constate le maintien de concentrations élevées jusqu'au 20è jour. Le rétablissement de concentrations normales à cette période nécessite de lui adjoindre de l'oestradiol, à des doses de 5 µg ou 50 µg par jour. Cependant, lorsque l'oestradiol est, comme dans notre expérience, administré dès le jour de la castration, il induit précocement (14è jour) une augmentation anormale des concentrations. A cet égard, aucun des deux équilibres hormonaux réalisés ne nous a permis de rétablir une évolution correcte. Sans doute, à la lumière des expériences de YOSHINAGA et coll. (1969) et de WIEST, serait-il opportun de réaliser des équilibres hormonaux modulés se rapprochant davantage des conditions

normales de l'imprégnation hormonale. Seule la constance des équilibres que nous avons réalisés (alors que chez l'animal normal, on constate une augmentation très rapide du rapport $\frac{OE}{P}$ en fin de gestation) paraît expliquer l'impossibilité de recréer l'évolution caractéristique du glycogène. Nous ne pouvons donner d'interprétation au fait que le pic de concentration rétabli après castration par l'injection de 5 mg de progestérone disparaisse si on adjoint 5 µg d'oestradiol, alors qu'il demeure, si on ajoute 50 µg d'oestradiol.

Ces résultats contradictoires, lorsque les deux hormones gonadiques sont présentes dans l'économie de la femelle gestante, nous ont fait envisager la participation d'autres hormones à la régulation du métabolisme du glycogène placentaire. De nombreuses études expérimentales, mais aussi de fréquentes observations cliniques concernant l'évolution de grossesses dans le cas d'insuffisance surrénalienne ou de surrénalectomie expérimentale (HOET et BRASSEUR (1958), MAYER (1957)), nous ont amené à envisager l'importance des facteurs corticotropes. Les travaux de HUGGETT, ceux de COREY (1935), suggèrent que le glycogène placentaire est insensible à la présence ou à l'absence de corticoïdes exogènes dans l'économie maternelle. Cependant, les résultats de JOST et JACQUOT (1954) et ceux d'ASCHKENASY-LELU et ASCHKENASY (1957) impliquent presque nécessairement une activité surrénalienne dans le métabolisme hydro-carboné de l'unité foeto-placentaire.

L'expérimentation porte sur 3 séries expérimentales présentées dans le tableau ci-dessous. Nous étudierons successivement l'évolution du glycogène dans chacune des séries.

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Nombre de femelles gestantes	3	3	4	3	4	2	2	3
Nombre de placentas	24	17	39	26	36	18	16	28
Taux de glycogène (mg/100mg)	$110^{+}_{-}12$	$215^{+}_{-}35$	$29^{+}_{-}16$	$30^{+}_{-}12$	$40^{+}_{-}12$	$185^{+}_{-}49$	$208^{+}_{-}39$	$198^{+}_{-}34$
Quantité de glycogène en mg /placenta	102	335	59	65	104	697	697	674

TABLEAU N° XXXII : GLYCOGENE, ANIMAUX SURRENALECTOMISES

2°) Influence des hormones cortico-surrénaliennes

Série expérimentale	Surrénalectomie 12è J.	Cortisone 1 mg/jour	Progestérone 5 mg/jour
I	+	0	0
II	+	+	0
III	+	0	+

a. animaux surrénalectomisés le 12è jour

Le dosage chimique du glycogène fait apparaître après surrénalectomie, un effondrement spectaculaire des concentrations aux 16è, 17è et 18è jours de la gestation, pendant lesquels le glycogène ne dépasse pas 40 mg pour 100 mg de tissu frais ; en dehors de cette période, les concentrations restent étroitement comparables à celles des animaux témoins.

Exprimée en quantité par placenta, l'évolution reste comparable à celle des animaux témoins de part et d'autre des 16è et 18è jours. Durant cette période, l'effondrement déjà constaté au point de vue des concentrations, est encore mieux, ici, mis en évidence. En fin de gestation (21è jour), la valeur du glycogène par placenta est strictement identique à celles des animaux témoins (Tableau n° XXXII).

L'étude de l'évolution topographique montre que le glycogène décelable est longtemps maintenu dans le placenta maternel (déciduale) avec quelques îlots épars dans les grandes cellules trophoblastiques, alors qu'il n'est présent, à de fortes concentrations dans les petites cellules trophoblastiques, que jusqu'au 15è jour; en plus, il n'apparaît à ce niveau que sous forme d'îlots résiduels. La charge du syncytium

Jours de Gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Nombre de femelles gestantes	3	2	4	2	2	2	2	2
Nombre de placentas	21	22	41	21	17	26	16	22
Taux de glycogène (mg/100 mg)	85 ± 08	173 ± 26	469 ± 55	142 ± 49	104 ± 23	92 ± 14	84 ± 10	64 ± 08
Quantité de glycogène en mg/placenta	48	204	750	284	257	301	327	260

TABLEAU XXXIII : GLYCOGENE, ANIMAUX SURRENALECTOMISES + 1mg DE CORTISONE

trophoblastique n'est, quant à elle, jamais réalisée ; seuls des grains épars occupent les espaces vasculaires figurant parfois des îlots peu importants. De ce fait, la charge du foie foetal est nulle jusqu'au 20è jour, les premiers grains de glycogène n'apparaissant dans les espaces vasculaires qu'au 21è jour de la gestation.

L'expérience précédente montre qu'en présence des hormones gonadiques donc, d'un équilibre hormonal ovarien normal, la surrénalectomie s'avère capable d'empêcher la réalisation du pic de concentration du 16è jour et engendre même une diminution spectaculaire des concentrations du glycogène placentaire ; le problème se pose alors de savoir comment la surrénale agit sur cette évolution. Nous avons testé le rôle de la cortisone et envisagé un possible rôle progestéro-mimétique des hormones surrénaliennes.

b. animaux surrénalectomisés recevant 1 mg par jour de Cortisone.

L'adjonction de cortisone à la dose de 1 mg/jour à des Rattes surrénalectomisées, se traduit par un rétablissement partiel du pic de concentration en glycogène au 16è jour. Le rôle de la cortisone dans ce métabolisme semble donc mis en évidence. La continuation du traitement induit en fin de gestation une diminution significative du taux de glycogène lorsqu'on le compare aux animaux surrénalectomisés ne recevant pas de cortisone ou aux animaux témoins ($P \leq 0,01$). Compte tenu de l'évolution pondérale des placentas, l'évolution de la quantité de glycogène par placenta n'apporte pas de données nouvelles (Tableau n° XXXIII).

En ce qui concerne l'évolution topographique du glycogène, la technique histochimique employée permet de mettre

Jours de gestation	14	15	16	17	18	19	20	21
Nombre de femelles gestantes	2	2	3	2	2	2	3	2
Nombre de placentas	22	27	23	17	21	21	30	22
Taux de glycogène (mg) 100 mg	$67^{+}_{-}13$	$68^{+}_{-}21$	$169^{+}_{-}58$	$170^{+}_{-}67$	$211^{+}_{-}34$	$159^{+}_{-}62$	$124^{+}_{-}41$	$134^{+}_{-}36$
Quantité de glycogène mg/placenta	40	75	301	291	629	528	472	466

TABLEAU N° XXXIV : GLYCOGENE : ANIMAUX SURRENALECTOMISES + 5 mg DE PROGESTERONE

en évidence une charge du syncytium labyrinthique normale, donc très différente de celle de la série précédente. La charge hépatique foetale se révèle dans ses modalités et son intensité absolument comparable à celle de la série témoin.

Nous pouvons ainsi affirmer que la cortisone intervient efficacement dans le métabolisme du glycogène placentaire, bien que dans le cas du Rat, elle ne semble pas sécrétée en tant que telle par les surrénales. Celles-ci produiraient preférentiellement de la desoxycorticostérone ou du cortisol.

c. animaux surrénalectomisés recevant 5 mg par jour de Progestérone.

L'injection de progestérone après surrénalectomie, si elle permet de compenser l'effondrement des concentrations réalisé par l'opération, s'avère incapable de rétablir des concentrations normales entre le 16è et le 18è jour.

En fin de gestation, elle ne semble pas, bien que l'on enregistre une légère diminution des concentrations par rapport aux animaux surrénalectomisés, avoir d'activité. Aux 14è et 15è jours, par contre, tout comme l'injection de cortisone, mais avec plus d'intensité, elle réalise une diminution nettement significative des taux et des quantités de glycogène placentaire. (Tableau n° XXXIV).

Etudiée au niveau topographique, l'évolution du glycogène est dans ses conditions, étroitement comparable à celle de la série surrénalectomisée. Il faut noter cependant, malgré l'absence de la charge labyrinthique, une chronologie normale dans l'apparition du glycogène hépatique.

Ainsi, une surcharge progestéronique exogène s'avère capable d'empêcher l'effondrement des concentrations en glyco-

gène produit par la surrénalectomie entre le 16è et le 18è jour. Elle permet également une charge hépatique foetale chronologiquement normale. Elle est cependant très insuffisante pour réaliser des taux normaux de glycogène.

Dans cette série d'expérience, nous retiendrons que la surrénale est nécessaire mais non suffisante pour assurer un métabolisme normal du glycogène. La participation de la cortisone ou de ses dérivés à cette évolution physiologique, nous paraît démontrée ; par contre, l'intervention de composés progestéromimétiques, nous semble beaucoup plus aléatoire.

III. - CONCLUSIONS -

Le placenta est le siège au début de la dernière semaine de la gestation d'une mise en réserve d'énergie sous forme de glycogène. Dans le cas du placenta des rongeurs et dans celui du Rat en particulier, cette mise en réserve se fait essentiellement au niveau d'éléments cellulaires spécialisés : les petites cellules trophoblastiques. La charge maximale de ces cellules intervient au 16è jour. A partir du 16è jour, la réserve glycogénique est utilisée intensément. Le glycogène, sous forme de petites particules, passe par la voie sanguine dans la zone labyrinthique. La charge hépatique foetale commence à partir du 18è jour.

Au cours de cette évolution, le dosage du glycogène placentaire fait apparaître une rapide augmentation des concentrations qui atteignent des valeurs maximales dès le 16è jour.

Par la suite, une diminution lente et progressive permet d'atteindre au 21è jour des valeurs identiques à celles obtenues au 14è.

Le pic de concentration n'est réalisé qu'en présence d'une imprégnation hormonale normale. Les hormones gonadiques, aussi bien que cortico-surrénaliennes, participent à son établissement. Les rôles respectifs de la progestérone et de la cortisone paraissent essentiels, l'oestradiol ne jouant pas de rôle fondamental, bien que se révélant nuisible à un bon équilibre au début du dernier tiers de la gestation. Cependant, il nous paraît important de noter, quel que soit l'équilibre hormonal réalisé, une constance quasi parfaite des concentrations au 21è jour de la gestation. Seule, la cortisone exogène administrée après surrénalectomie semble provoquer une variation significative (en baisse) des concentrations. Le fait est remarquable et paraît pouvoir expliquer la position de nombreux auteurs quant à l'indépendance du glycogène vis-à-vis de l'imprégnation hormonale de la femelle gestante, car, tous travaillaient sur des placentas prélevés en fin de gestation. Or, nous avons montré que les modifications créées par des déséquilibres hormonaux n'intervenaient qu'au moment de la charge placentaire maximale entre le 16è et le 18è jour.

Ces modifications se répercutent sur la chronologie de la charge hépatique foetale qui peut être retardée dans les cas ou les concentrations en glycogène placentaire sont diminuées indépendemment de la nature de l'équilibre réalisé.

C H A P I T R E V I I I

"ACTIVITES ENZYMATIQUES DU PLACENTA"

EVOLUTION AU COURS DU DEVELOPPEMENT ET SOUS L'ACTION D'EQUILIBRES HORMONAUX VARIES

I. - INTRODUCTION..

II. - LACTICO - DESHYDROGENASE.

III. - MALICO-DESHYDROGENASE.

IV. - GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE.

V. - PHOSPHOMONOESTERASE I.

VI. - BETA GLUCURONIDASE.

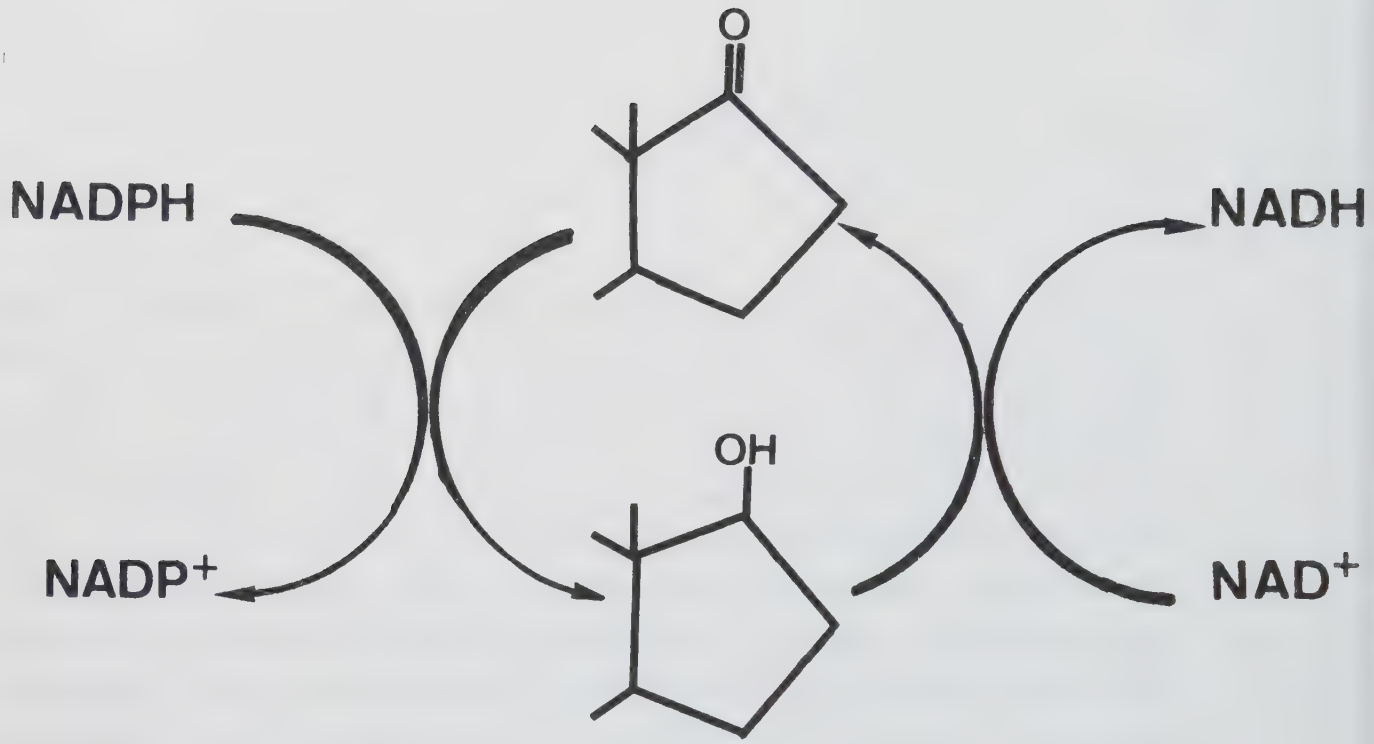
VII. - CONCLUSION A L'ETUDE ENZYMATIQUE.

I. - INTRODUCTION -

A. - HISTORIQUE -

L'étude des principaux métabolites tissulaires nous a permis de montrer un certain nombre de variations en fonction de l'imprégnation hormonale. Nous les rappelons brièvement : l'eau métabolite essentiel, en dehors de son évolution caractéristique liée au temps de gestation, paraît soumise à l'influence des hormones gonadiques et en particulier à la présence d'oestradiol nécessaire au maintien d'une hydratation normale. Les protéines, par l'intermédiaire des processus de transport (protéines solubles) et par leur synthèse in situ, reconnue au niveau des acides nucléiques, se trouvent sous la dépendance de facteurs hormonaux. L'oestradiol, en présence de progestérone, exerce en particulier un effet stimulant sur les manifestations synthétiques, pour autant qu'un équilibre précis soit respecté entre les deux hormones.

Ces processus de synthèse, aussi bien que de transport impliquent un matériel énergétique important. L'étude de la réserve énergétique essentielle, le glycogène (BULLOGH (1952), STETTEN et STETTEN (1960)), nous a montré sa profonde dépendance, tant que le placenta est métaboliquement actif, à divers stimuli hormonaux. Son évolution tissulaire, au cours de la gestation, laisse entrevoir des réactions métaboliques complexes quant à son utilisation in situ et (ou) son transport vers le foie foetal. Or, la voie glycolytique -le glucose



$$NADPH + NAD^{+} \rightleftharpoons NADP^{+} + NADH$$

FIG. N° 29 : L'OESTRONE ET L'OESTRADIOL JOUENT LE ROLE DE COENZYME DANS LA REACTION DE TRANSHYDROGENATION
(D'APRES J.K. GRANT. ESSAYS IN BIOCHEMISTRY 1969)

dérivant pour l'essentiel du glycogène dans le placenta (SURANI et HEALD (1971))- est la voie quantitativement la plus significative du métabolisme placentaire. VILLEE (1953), ROUX et VILLEE (1960) le déterminent par l'étude de la production du glucose et du lactate. De même, l'activité du cycle tricarboxylique a été mise en évidence par l'oxydation du pyruvate ^{14}C (ROUX et VILLEE (1960)) et de l'acétate ^{14}C (JOEL, HAGERMANN et VILLEE (1961)), en CO_2.

L'utilité métabolique de la synthèse d'ATP, résultant de l'activité du cycle de KREBS, a été explorée par SCHREINER et VILLEE (1965) dans les mitochondries de placenta humain. La production d'ATP se révèle être un facteur limitant de la synthèse protéïque (VILLEE (1955), JOEL et coll. (1961)). La voie aérobie prend ainsi une importance capitale dans la production énergétique nécessaire à la synthèse protéïque. Cependant, pour SURANI et HEALD (1971), les enzymes du métabolisme glucidique étudiées en début de gestation, se signalent par des taux très élevés de phosphofructokinase et de phosphokinase probablement synthétisées in situ (inhibées par l'actinomycine), par une nette augmentation des activités des enzymes du cycle des pentoses, mais par des activités malico-deshydrogénasiques très variables.

Pour VILLEE et ses collaborateurs, l'oestradiol stimule le métabolisme d'oxydation dans le placenta en agissant sur la deshydrogénase de l'acide citrique (ICDH) liée au NAD et en favorisant les transhydrogénations résultant du transfert d'hydrogène du NADPH + H^+ au NAD^+ (VILLEE et HAGERMAN (1958), PULKKINEN et WILLMAN (1966)) (Fig. n° 26).

Les recherches citées ayant été conduites in vitro sur des placentas humains d'âges variables, il nous a paru intéressant d'aborder cette étude in vivo dans diverses condi-

tions expérimentales et à deux époques très différentes de la gestation dans l'espèce animale considérée, 15è et 20è jours, à la lumière des résultats de SAKURAI, TAKAGI et HOSOYA (1969) qui ont montré, chez l'homme, un métabolisme du glucose simplifié en fin de gestation et des modifications sous l'action de l'oestradiol.

Nous avons étudié les enzymes suivantes :

- La lactico-deshydrogénase (LDH) (EC 1.1.1.27) pour sa situation au carrefour glycolytique.

- La malico-deshydrogénase (MDH) (EC 1.1.1.37) comme test de l'activité du cycle tricarboxylique.

- La glucose-6-phosphate-deshydrogénase (G6PDH) (EC 1.1.1.49) représentant l'activité du shunt des pentoses.

- La phosphomonoestérase I. (PMEI), phosphatase alcaline (EC 3.1.3.1.) qui malgré sa non spécificité, constitue un bon index de l'activité métabolique.

- La β glucuronidase (βGlu) (EC 3.2.1.31) capable de signer la participation métabolique de formes glucidiques complexes.

Cette étude, effectuée au niveau des activités globales, est complétée par la mesure des répartitions isoenzymatiques de la LDH et de la MDH qui orientent les activités respectives de ces enzymes (WILKINSON (1965), LATNER et SKILLEN (1970)).

Les données bibliographiques seront fournies séparément pour chacune des enzymes considérées au cours de cette étude. Pour de plus amples informations, le lecteur pourra consulter une monographie récente d'HAGERMAN (1969), limitée à la seule espèce humaine. Une revue plus ancienne de

HAFEZ (1964) s'étend à d'autres espèces animales. Seuls quelques travaux originaux récents s'intéressent à l'évolution et au déterminisme des activités enzymatiques dans les placentas d'animaux de Laboratoire en gestation normale (CHRISTIE (1966) et suiv.).

B. - TECHNIQUE D'EXPERIMENTATION -

Les techniques utilisées pour les dosages des activités enzymatiques étant rapportées par ailleurs (cf. chapître : Matériel et Méthodes), nous nous limiterons à la présentation des différents équilibres hormonaux réalisés.

Nous avons dosé les activités enzymatiques à deux moments privilégiés de la dernière semaine de la gestation. Nous avons choisi :

- d'une part : le 15è jour, qui représente le moment où, en présence d'une activité proliférative intense (maximum de concentration de l'ADN), les synthèses cellulaires sont à un niveau élevé comme en témoigne le dosage des concentrations d'ARN alors maximales ; la réserve énergétique glycogénique augmente aussi très rapidement.

- d'autre part : le 20è jour, qui marque la fin de la phase synthétique du placenta ; la quantité totale d'ARN placentaire est alors maximale ; elle diminuera dès le lendemain. Depuis le 17è jour il n'y a plus de prolifération cellulaire et la réserve énergétique reste constante. Le tissu placentaire a atteint son optimum de maturation.

A chacune de ces périodes, nous avons réalisé plusieurs équilibres hormonaux sur un nombre d'animaux précisé

SERIES EXPERIMENTALES	NOMBRE D'ANIMAUX		NOMBRE DE DOSAGES	
	Au 15è Jour	Au 20è Jour	Au 15è Jour	Au 20è Jour
Témoins	4	2	8	6
Castrés + 1 mg Progestérone	0	2	0	8
Castrés + 5 mg Progestérone	3	2	6	8
Castrés + 25 mg Progestérone	3	2	6	8
Castrés + 5 mg de Progestérone et 1 µg d'oestradiol	3	2	6	6
CCastrés + 5 mg de Progestérone et 10 µg d'oestradiol	0	2	0	8
Castrés + 5 mg de Progestérone et 100 µg d'oestradiol	3	2	6	8
Surrénalectomisés	3	2	6	8

TABLEAU N° XXXV : SERIES EXPERIMENTALES

dans le tableau n° XXXV. Au 15è jour, les placentas (issus d'une même gestante) sont réunis en pool. Les dosages enzymatiques sont effectués sur 2 fractions aliquotes de chacun de ces pools, soit au minimum, 6 dosages pour chaque type de traitement. Au 20è jour, les dosages sont effectués individuellement sur des placentas pris au hasard pour chacune des séries expérimentales, soit 6 à 8 dosages par traitement.

Nous présenterons successivement les résultats obtenus, exprimés en concentration par unité de protéine soluble, chez les animaux en gestation normale et les animaux soumis à des traitements hormonaux au 15è jour puis au 20è jour.

II. - LACTICO-DESHYDROGENASE -

A. - HISTORIQUE -

La lactico-deshydrogénase (L-lactate-NAD oxydoréductase : EC 1.1.1.27) contrôle les réactions :

$$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \underset{\text{pH 10,0}}{\overset{\text{pH 7,2}}{\rightleftharpoons}} \text{Lactate} + \text{NAD}^+$$

l'équilibre, au pH physiologique est en faveur de la formation de lactate.

Dans les tissus de mammifères, cinq formes de LDH sont habituellement rencontrées. On sait depuis les travaux

de MARKERT(1953) qu'elles représentent des tétramères. Les cinq variétés sont créees par l'agrégation au hasard de deux types de sous-unités différentes dans leur composition chimique et leurs propriétés immunologiques, mais de poids moléculaires comparables : le type H (cardiaque) et le type M (musculaire). Le type cardiaque pur est donc H_4 (LDH 1), le type musculaire pur M_4 (LDH 5). Les trois autres sont des hybrides H_3M_1 (LDM_2), H_2M_2 (LDH_3), H_1M_3 (LDH_4). On obtient ainsi 5 bandes séparables électrophorétiquement. La bande la plus rapide (anodique) étant LDH 1 .

LDH 1 et LDH 2 sont orientées vers un fonctionnement aérobie, c'est-à-dire, qu'inhibées par un excès de pyruvate, elles assurent la constance de la concentration tissulaire en lactate en dirigeant le pyruvate formé vers la production d'acétyl CoA, susceptible, soit d'une dégradation dans le cycle tricarboxylique, soit d'une utilisation pour diverses biosynthèses (acides gras, stéroïdes...).

Les formes les moins rapides (LDH 5 et LDH 4) sont dirigées vers la production anaérobie du lactate, réalisant ainsi le shunt du cycle des acides tricarboxyliques.

Trouvée dans les placentas épithéliaux-choriaux sans variation d'activité au cours de la gestation par FLEXNER et GELLHORN (1942), mais en augmentation en fin de gestation dans le trophoblaste du Rat par CHRISTIE (1968), la lactico-deshydrogénase n'a cessé de fournir des résultats contradictoires.

Après qu'HAGERMAN et WELLINGTON (1959) aient décelé l'origine placentaire des isoenzymes sériques trouvées en augmentation pendant le "travail" chez la femme (MEADE et ROSALKI (1963), HAWKINS et WHYLEY (1966)), WIGGERT et VILLEE (1964), signalaient la composition isoenzymatique de la lactico-deshydrogénase dans le placenta humain à terme : l'enzyme

était présente sous les 5 formes trouvées pour les autres tissus chez l'homme. A ce stade de la gestation, LDH 1, 2 et 3 prédominaient nettement sur les autres formes et représentaient respectivement 33,6 %, 27,7 % et 24 % des fractions décelables. Plus récemment VAN BOGAERT, DI PERETTI et VILLEE (1967) indiquent que seules les fractions 1, 2 et 3 sont décelables à la 17è semaine de gestation dans l'espèce humaine. Les cinq formes habituelles de la LDH n'apparaîtraient donc qu'en fin de gestation et marqueraient ainsi une orientation partielle du métabolisme vers un fonctionnement en anaérobiose.

L'influence des conditions hormonales sur les répartitions isoenzymatiques, mise en évidence au niveau de l'utérus, a été peu testée dans le placenta. Les résultats de STARK et OWEIS (1963) ne montrent aucun changement de répartition isozymique dans les cas de pathologie placentaire humaine. Pourtant LEA, SINGHAL et VALADARES (1970) déterminent des variations de concentration en lactate dans l'utérus de Rat ovariectomisé; RICHTERICH, SCHAFROTH et AEBI (1963) montrent une plus grande proportion des isoenzymes LDH 4 et LDH 5 dans le myomètre de femelle gestante comparé à celui de la femelle cyclique, que confirme BIRON (1964). CLARCK et YOCHIM notent des variations dans la composition des isoenzymes de l'utérus de Rat en fonction de la tension d'oxygène (1969) et pendant la progestation (1971). Par ailleurs, GOODFRIEND et KAPLAN (1964) indiquent que l'oestradiol, administré à des femelles immatures de Rat ou de Lapin, provoque dans l'utérus une augmentation des activités LDH globales et favorise les isoenzymes sériques les moins mobiles (LDH_4 et LDH_5). La progestérone ne produit, dans les mêmes conditions, qu'une augmentation des synthèses de lactico-deshydrogénase in situ (inhibées par l'actinomycine D).

B. - RESULTATS PERSONNELS -

1°) Activités enzymatiques chez l'animal en gestation normale.

Les résultats sont présentés dans le tableau n° XXXVI et la figure n° 30. Le dosage de l'activité LDH globale, met en évidence une diminution significative entre le 15è jour (5559 $\pm$ 510) et le 20è jour (4488 $\pm$ 601) ($P \leq 0,01$) traduisant un ralentissement des activités enzymatiques.

L'étude des isoenzymes montre une répartition inversée par rapport aux résultats obtenus par WIGGERT et VILLEE dans l'espèce humaine. Alors que dans la première moitié de la gestation, les formes actives en anaérobiose prédominent fortement (85 % du total) ; elles apparaissent en diminution notable en fin de gestation (70 %), au profit des formes les plus rapides (LDH 1 et 2 actives en aérobiose), tout en restant prépondérantes.

Les variations enzymatiques de la LDH dans le placenta de Rat en gestation normale peuvent donc être résumées comme suit : l'activité globale de la LDH diminue au cours de la gestation, cette diminution s'accompagne d'une variation des répartitions isozymiques favorisant les formes actives en aérobiose.

2°) Activités enzymatiques expérimentales

a. au 15è jour de gestation

D'une manière générale, quel que soit l'équilibre

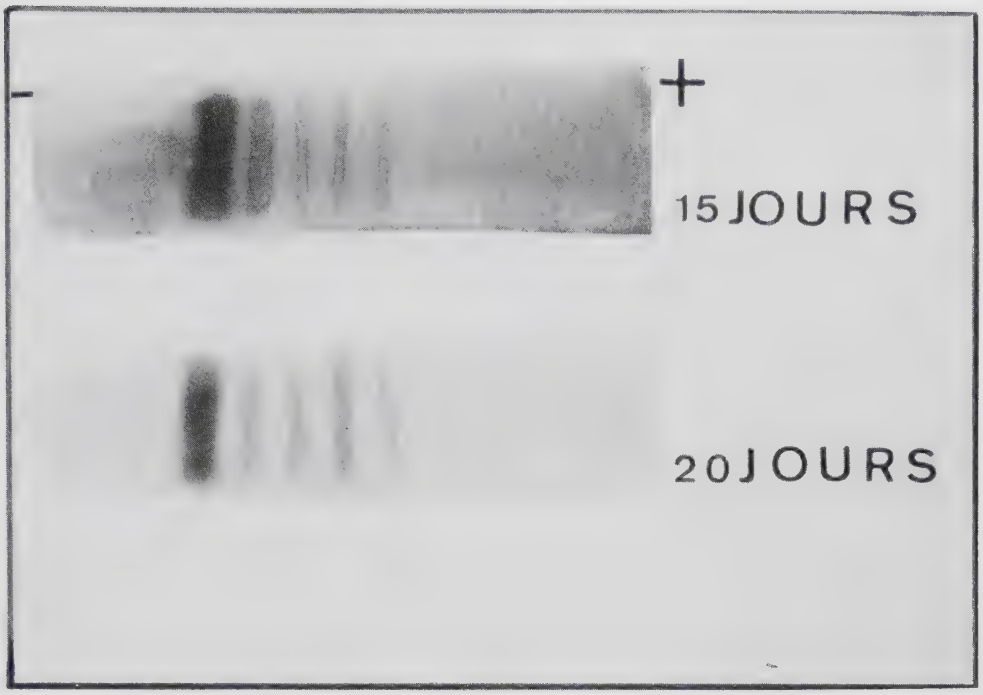


FIGURE N° 30

Jours de Gestation	Activités globales	ISOENZYMES EN %				
		LDH 5	LDH 4	LDH 3	LDH 2	LDH 1
15ème	5559 ± 510	67,4	17,4	7,0	5,0	3,2
20ème	4488 ± 601	59,5	11,1	8,9	12,4	8,1
± en %	- 19,3	- 7,9	- 6,3	+ 1,9	+ 7,4	+ 4,9

TABLEAU N° XXXVI : ACTIVITES ET ISOENZYMES DE LA LDH AU COURS DE LA GESTATION

expérimental réalisé, l'activité de la LDH se trouve diminuée dans les placentas (tableau n° XXXVII). Dans un grand nombre de cas, cette diminution est significative par rapport aux témoins. L'effondrement de l'activité de la LDH est surtout important lorsque la progestérone agit seule après castration. En présence d'oestradiol, les valeurs, quoique restant inférieures à celles atteintes par les témoins, deviennent nettement supérieures à celles obtenues en présence de la seule progestérone et se rapprochent même sensiblement des valeurs normales pour de très fortes doses d'oestradiol (100 µg). Celui-ci n'est peut-être pas seul à intervenir dans cette évolution ; la surrénale paraît participer chez l'animal entier au maintien de fortes activités lactico-déshydrogénasiques, comme en témoigne la nette diminution obtenue après surrénalectomie.

La répartition des isoenzymes de la LDH ne paraît pas, à ce stade, subir de profondes modifications en corrélation avec les traitements hormonaux. La figure n° 31 et le tableau n° XXXVII présentent les résultats obtenus dans les diverses séries expérimentales. Il apparaît que les enzymes actives en anaérobiose (LDH 4 et 5), représentent près de 85 % des fractions isozymiques totales malgré quelques variations entre LDH 4 et LDH 5. Donc, en dépit des altérations importantes intervenant dans l'activité globale de la lactico-deshydrogénase, celle-ci, quel que soit le traitement hormonal réalisé, fonctionne toujours de la même manière et s'oriente toujours vers une production énergétique essentiellement anaérobie donc, vers la production du lactate à ce stade de la gestation.

b. au 20è jour de la gestation

A la différence de ce que nous observions le 15è jour, les activités globales de la LDH restent, à ce stade, de

Séries expérimentales	Nombre de dosages	Activités globales	Isoenzymes en %				
			LDH_5	LDH_4	LDH_3	LDH_2	LDH_1
Témoins	8	5559 ± 510	67,4	17,4	7,0	5,0	3,2
P_5	6	3488 ± 456	64,0	19,7	6,7	5,7	3,9
P_{25}	6	3606 ± 590	62,0	23,6	7,3	4,7	2,4
$P_5 0_1$	6	4333 ± 538	62,5	19,5	8,8	6,0	3,2
$P_5 0_{100}$	6	4913 ± 434	74,5	11,0	5,8	4,9	3,8
S	5	4342 ± 548	75,9	10,3	6,4	5,6	1,8

TABLEAU N° XXXVII : ACTIVITES ET ISOENZYMES DE LA LDH AU 15ème JOUR

Séries expérimentales	Nombre de dosages	Activités globales	Isoenzymes en %				
			LDH_5	LDH_4	LDH_3	LDH_2	LDH_1
Témoins	6	4488 ± 601	59,5	11,1	8,9	12,4	8,1
P_1	8	3729 ± 306	68,3	16,1	7,2	4,3	4,1
P_5	8	4197 ± 470	55,9	13,9	8,2	12,0	10,0
P_{25}	8	3414 ± 288	53,7	10,7	7,1	15,3	13,2
$P_5 0_1$	8	5091 ± 331	58,4	12,3	8,2	12,6	8,5
$P_5 0_{10}$	8	3651 ± 241	62,0	12,0	7,6	10,0	8,4
$P_5 0_{100}$	8	4381 ± 204	50,3	11,8	10,9	16,1	10,7
S	8	5050 ± 229	64,5	10,8	8,3	10,6	6,5

TABLEAU N°XXXVIII : ACTIVITES ET ISOENZYMES DE LA LDH AU 20ème JOUR

la gestation, malgré de fortes variations, comparables à celles des animaux témoins du même âge. Cependant, l'amplitude des variations obtenues dépend de la nature du traitement hormonal réalisé. Dans la plupart des cas, les valeurs sont en nette augmentation par rapport à celles du 15è jour. Il semble que le rôle traumatique de la castration ou de la surrénalectomie, apparent au 15è jour, puis s'estompant par la suite, doit être évoqué car ce phénomène est indépendant de la nature du traitement.

Ainsi, lorsque la progestérone agit seule, après castration, les activités de la LDH dépendent de la dose de progestérone injectée. A la dose de 5 mg par jour, elles restent au niveau des activités normales, cette dose constitue un optimum. Aux doses inférieures (1 mg par jour) ou supérieures (25 mg par jour), les activités LDH diminuent de manière significative ($P \leq 0,05$). Le fait d'ajouter de l'oestradiol aux 5 mg quotidiens de progestérone se répercute sur l'activité lactico-deshydrogénasique. C'est ainsi que l'injection simultanée de progestérone et d'oestradiol dans le rapport 5 000 à 1, se traduit par une augmentation de l'activité LDH, non significative par rapport aux témoins, mais significative par rapport à la série où la progestérone agit seule ($P \leq 0,05$). Si le rapport de la progestérone à l'oestrogène est de 500 à 1, on assiste à une diminution non significative de l'activité LDH. Pour un rapport de 50 à 1, les valeurs obtenues ne s'écartent pas des valeurs témoins, ni de celles où la progestérone agit seule. Ce dernier résultat nous paraît difficile à expliquer, dans la mesure où le 15è jour laissait entrevoir un rapport optimum compris entre 1/5 000 et 1/500 permettant, à ce stade, l'obtention d'une activité identique à celle des animaux en gestation normale. La surrénalectomie de la femelle gestante semble favoriser une augmentation des activités LDH.

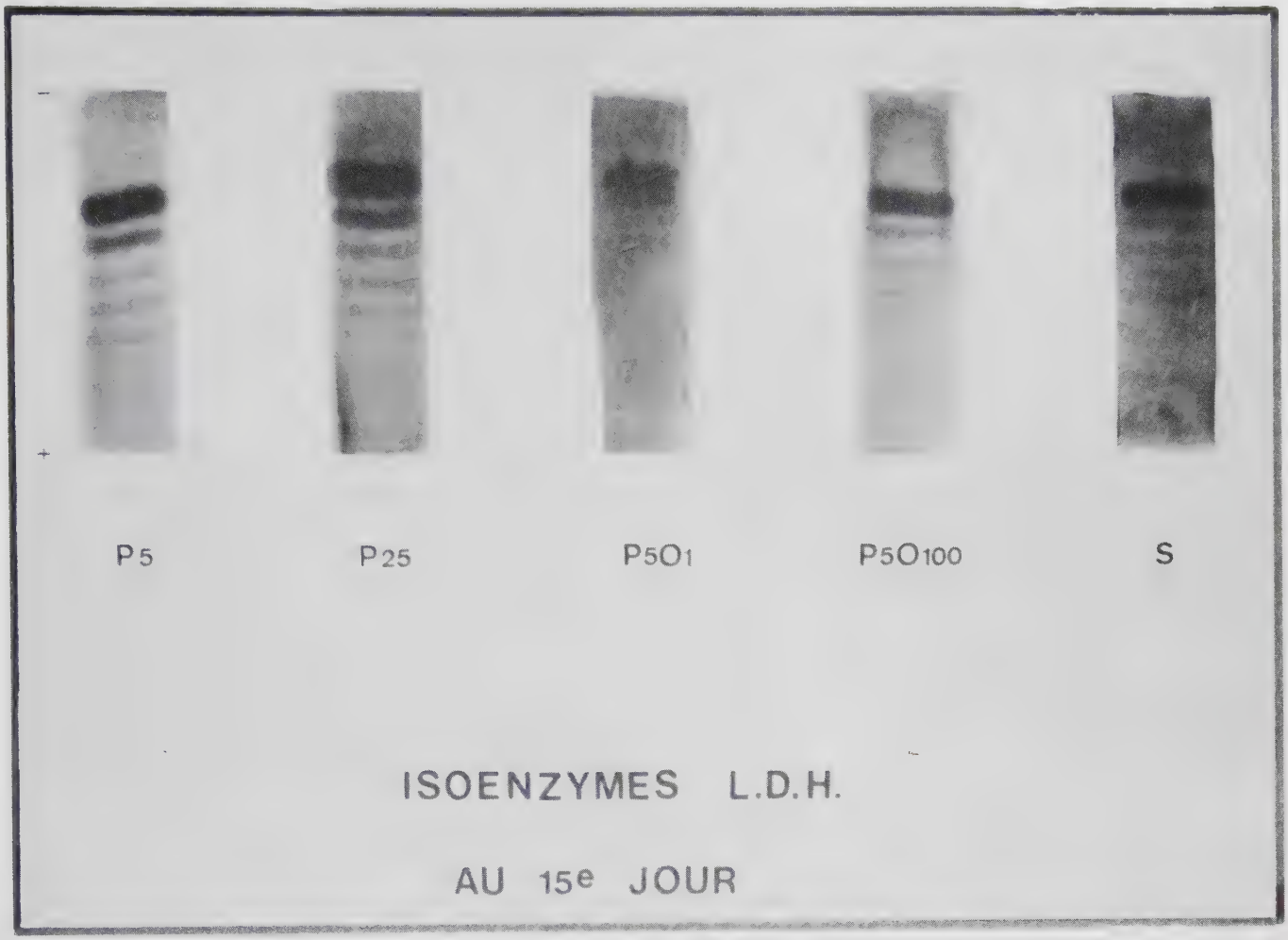


FIGURE N° 31

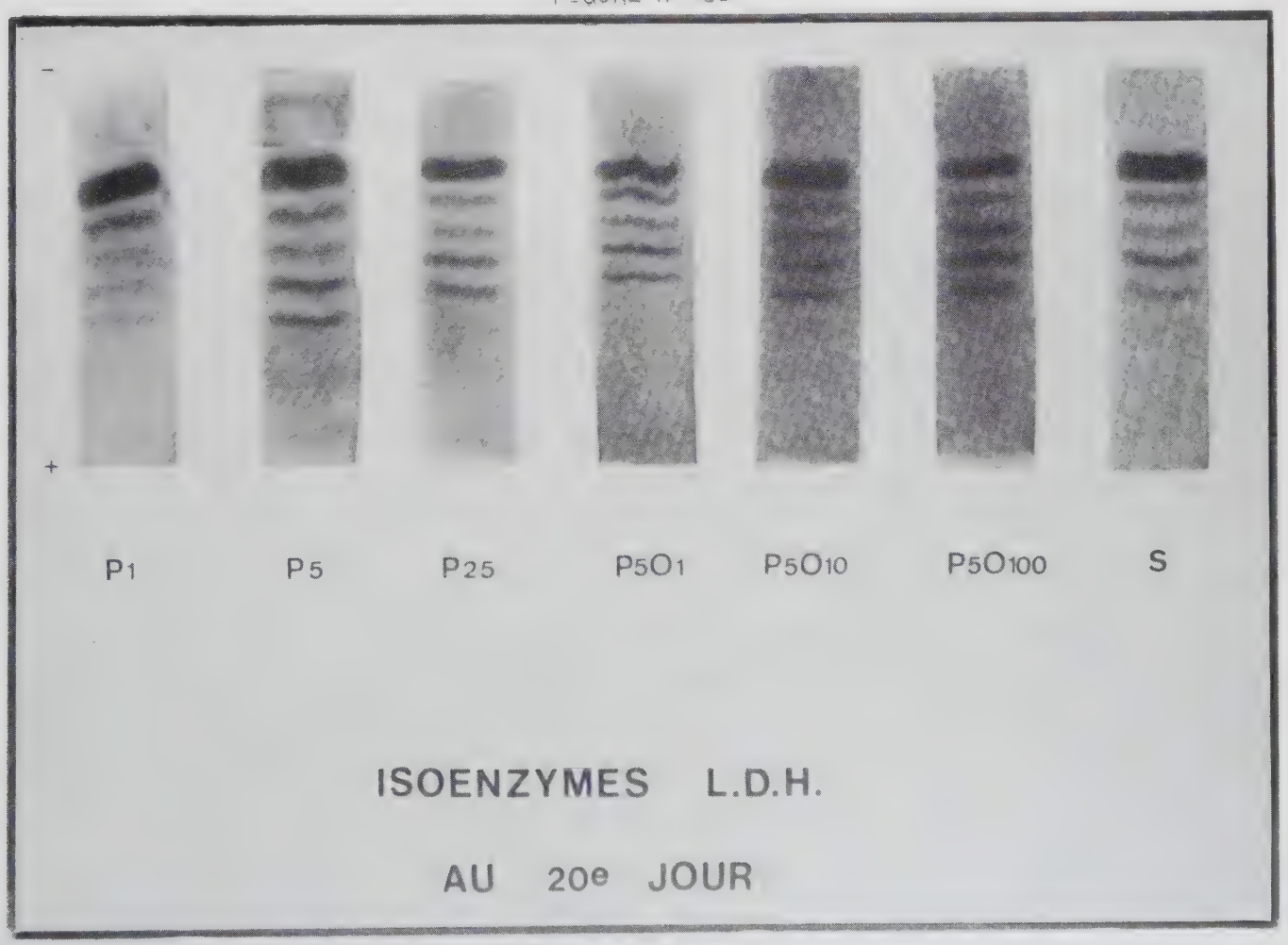


FIGURE N° 32

L'étude des isoenzymes de la LDH est présentée dans la figure n° 32 et le tableau n° XXXVIII. Comme nous l'avons déjà constaté chez les animaux témoins, la répartition des isoenzymes au cours de la gestation évolue, d'une manière générale, au profit d'une plus grande proportion des formes rapides (LDH 1,2), correspondant à un fonctionnement aérobie. Nous retrouvons ce phénomène, sauf pour la série expérimentale recevant 1 mg de progestérone, qui conserve une répartition du type 15è jour. Lorsque la progestérone agit à la dose de 5 mg par jour, seule ou associée à 1 µg d'oestradiol, la répartition est très étroitement comparable à celle des témoins. Ainsi, malgré une activité globale supérieure ($P \leq 0,05$), dans le deuxième cas, le mode d'action reste le même. Pour des injections hormonales très déséquilibrées (25 mg de progestérone ou 5 mg de progestérone et 100 µg d'oestradiol), et malgré des activités globales nettement différentes, nous obtenons des répartitions isomorphes identiques, dans lesquelles est accentuée l'augmentation relative des formes aérobies. Il ne paraît donc y avoir aucune corrélation entre l'activité globale lactico-deshydrogénasique et les répartitions isoenzymatiques. Mais, seuls les équilibres hormonaux donnant des évolutions pondérales voisines de celles des animaux témoins en fin de gestation, présentent une répartition des isoenzymes étroitement identique à celle des témoins (P 5 et P 5 O 1).

3°) Conclusions

L'activité globale de la lactico-deshydrogénase nous est apparue en nette diminution au cours de la dernière semaine de gestation chez l'animal entier. Nos résultats ne

confirment pas en cela ceux de FLEXNER et GELLHORN obtenus chez l'homme non plus que ceux de CHRISTIE qui expérimentait chez le rat mais par histoenzymologie sur une fraction tissulaire du placenta.

L'action des équilibres hormonaux expérimentaux se traduit dès le 15è jour de gestation (3è jour d'expérience), par un effondrement des activités enzymatiques. Cet effet inhibiteur s'estompe rapidement et au 20è jour de gestation (8è jour d'expérience), les activités LDH sont au niveau de celles des placentas d'animaux témoins. Bien que l'effet traumatique des opérations réalisées puisse être tenu pour responsable en partie de cette évolution, celle-ci suppose une augmentation nette des activités LDH entre le 15è et le 20è jour, donc une inversion évolutive totale par rapport aux témoins.

La répartition des isoenzymes est totalement différente de celle obtenue par WIGGERT et VILLEE dans les placentas humains à terme. Ici le type M (LDH 5) prédomine toujours fortement sur le type H (LDH 1), traduisant un métabolisme essentiellement anaérobie. Cependant, en fin de gestation, la proportion relative des isoenzymes les plus rapides (LDH 1 et 2, type H) augmente notablement et assure un fonctionnement plus mixte au profit d'un métabolisme aérobie.

Les équilibres hormonaux expérimentaux modifient peu les images obtenues après électrophorèse. Les répartitions isoenzymatiques et leur évolution restent identiques. Dans un cas cependant, lorsque la progestérone agit seule, à doses faibles (1 mg/jour), l'équipement isoenzymatique reste du type 15è jour en fin de gestation. Il semble donc difficile, dans nos conditions expérimentales, de définir une quelconque corrélation entre l'équilibre hormonal et l'activité et la composition de la lactico-deshydrogénase. La place de la LDH, au carrefour du métabolisme glycolytique peut expliquer ces difficultés.

Cette étude nous aura cependant permis de mettre en évidence un résultat inattendu : la répartition des isoenzymes de la lactico-deshydrogénase du Rat diffère profondément de celle connue chez l'homme. Ceci traduit un métabolisme énergétique totalement différent.

III. - MALICO-DESHYDROGENASE -

A. - HISTORIQUE -

La malico-deshydrogénase (L. Malate : NaD oxydaréductase, EC 1.1.1.37) des tissus animaux, a une répartition à la fois cytoplasmique et mitochondriale. L'enzyme cytoplasmique (S. MDH) est différente de l'enzyme mitochondriale (M. MDH) dans ses propriétés catalytiques, physico-chimiques et ses comportements chromatographiques et électrophorétiques. La M-MDH a été trouvée constituée de plusieurs unités alors que la S-MDH paraît être un seul et unique composé migrant plus rapidement vers l'anode. L'enzyme mitochondriale utiliserait le NAD comme coenzyme et réaliserait ainsi l'oxydation du malate (KAPLAN 1961 et 1963), alors que l'enzyme cytoplasmique interviendrait plutôt dans le sens d'une réduction de l'oxaloacétate avec le NADH + H^+ pour coenzyme. Ainsi, l'oxydation mitochondriale du malate dans le cycle de Krebs produit du NADH + H^+ oxydé par les enzymes respiratoires et couplé avec

la formation d'ATP. L'oxalate formé passe dans le cytoplasme où il est réduit en malate qui réintègre le cycle mitochondrial.

Pour CHRISTIE (1968), l'activité globale de la MDH augmente en fin de gestation dans le placenta de Ratte, alors que FLEXNER et GELLHORN (1942) ne décèlent aucune variation pendant la grossesse chez la femme. Bien que STARK et OWEIS (1963) ne notent pas de différence dans la répartition des isoenzymes dans les cas pathologiques, LITONJUA et coll. (1967) insistent pourtant sur l'importance du métabolisme aérobie qui peut aider à expliquer les petits placentas trouvés dans les cas d'anoxie chronique, ce que confirment DANCIS et coll. (1968) par l'utilisation des inhibiteurs respiratoires (cyanides, azides etc...).

La distribution des isoenzymes de la MDH a été étudiée au cours du développement du Rat dans divers organes. THORNE et DENT (1970) constatent une forte prépondérance de l'enzyme mitochondriale, mais ne fournissent aucun résultat sur le placenta. Pour cet organe, le seul résultat connu est celui figurant dans les travaux de WIGGERT et VILLEE (1963) sur un placenta humain à terme. Ces auteurs séparent deux fractions : la fraction mitochondriale représente 64,6 % de la MDH totale, la fraction cytoplasmique 35,4 %.

B. - RESULTATS PERSONNELS -

1°) Activités enzymatiques chez l'animal normal.

Entre le 15è et le 20è jour de la gestation, l'activité de la MDH est en augmentation non significative

(361 ± 39 au 15è jour, 398 ± 30 au 20è jour).(Tableau n° XXXIX).

L'étude de la répartition des isoenzymes de la MDH montre au 15è jour deux formes décelables. Dans nos conditions expérimentales, toutes deux migrent vers l'anode. La forme la plus rapide représente 75 % de l'activité décelable (fig. N° 33). En fonction des résultats de THORNE et DENT, cette fraction a été assimilée à la forme cytoplasmique de l'enzyme, plus anodique. La fraction la moins rapide (mitochondriale), ne représente que 25 % de l'activité enzymatique globale.

Au 20è jour, 5 fractions isoenzymatiques apparaissent après électrophorèse, cette nouvelle répartition semble se faire aux dépends de la forme "pure" cytoplasmique qui ne représente plus alors que 38,3 % de l'activité totale, la fraction mitochondriale la plus cathodique étant en augmentation.

On peut donc dire que, dans le placenta de Rat, la malico-deshydrogénase, bien que peu modifiée dans son activité globale au cours de la gestation, connait une prolifération de fractions isoenzymatiques s'exerçant préférentiellement aux dépends de la forme pure cytoplasmique. Les 3 formes surnuméraires apparaissant en fin de gestation ont des vitesses de migration intermédiaires pour l'une d'entre elles entre les fractions mitochondriales et cytoplasmiques alors que les deux autres apparaissent plus rapides que les 2 fractions essentielles. Selon THORNE et DENT, ces fractions seraient toutes d'origine mitochondriale et signeraient alors, par leur présence, une inversion quasi totale dans l'activité de la MDH au profit d'un métabolïsme accéléré dans le cycle de Krebs donc d'un fonctionnement plus nettement orienté vers une production aérobie en fin de gestation. Ces résultats sont à rapprocher de celui de WIGGERT et VILLEE qui notent la prépondérance de l'enzyme mitochondriale en fin de gestation chez l'homme.

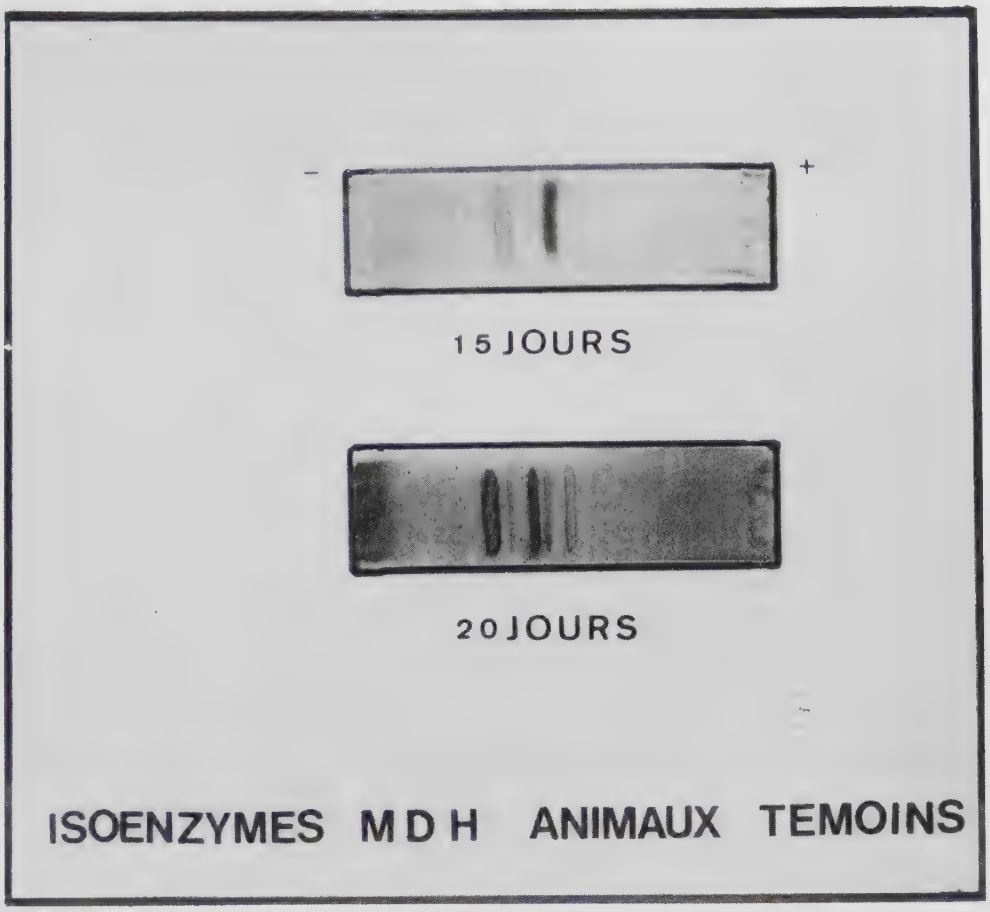


FIGURE N° 33

Jours de Gestation	Activités globales	Isoenzymes en %				
		I	II	III	IV	V
15ème Jour	361 ± 39	25,0	0	75,0	0	0
20ème Jour	398 ± 30	29,2	5,0	38,3	10,2	17,3

TABLEAU N° XXXIX : ACTIVITES ET ISOENZYMES DE LA MDH

2°) Activités enzymatiques expérimentales.

a. au 15è jour de la gestation

Si la surrénalectomie ne semble pas intervenir sur l'activité globale de la MDH à ce moment de la gestation, la castration bien que suivie d'injections d'hormones gonadiques la diminue notablement. La progestérone injectée seule, est incapable, même à fortes doses, de rétablir un métabolisme normal à ce niveau. Les valeurs obtenues sont toutes inférieures de manière significative à celles des animaux entiers. Lorsque la progestérone agit en présence d'oestradiol, pour une dose aussi faible que 1 µg par jour, les activités de la MDH sont significativement augmentées mais, 100 µg d'oestradiol sont nécessaires pour obtenir des valeurs comparables à celles des animaux témoins (tableau n° XL). Le rôle de l'oestradiol comme stimulant du cycle des acides tricarboxyliques, reconnu in vitro au niveau de l'ICDH par VILLEE et HAGERMAN, semble confirmé dans ces expériences in vivo.

Ceci est d'autant mieux marqué, que la répartition isoenzymatique dans ces mêmes séries expérimentales s'avère favoriser les formes mitochondriales dès ce stade, surtout dans les équilibres faisant intervenir l'oestradiol. L'enzyme mitochondriale est alors presque doublée par rapport aux témoins.

Dans la plupart des cas, nous ne retrouvons que 2 formes isoenzymatiques comme chez les animaux témoins ($P_5\ O_1$, $P_5\ O_{100}$, S). Cependant, lorsque la progestérone agit seule, en l'absence d'oestradiol, on constate une prolifération des formes isoenzymatiques. (Cf. Fig. n° 34 et tableau n° XL).

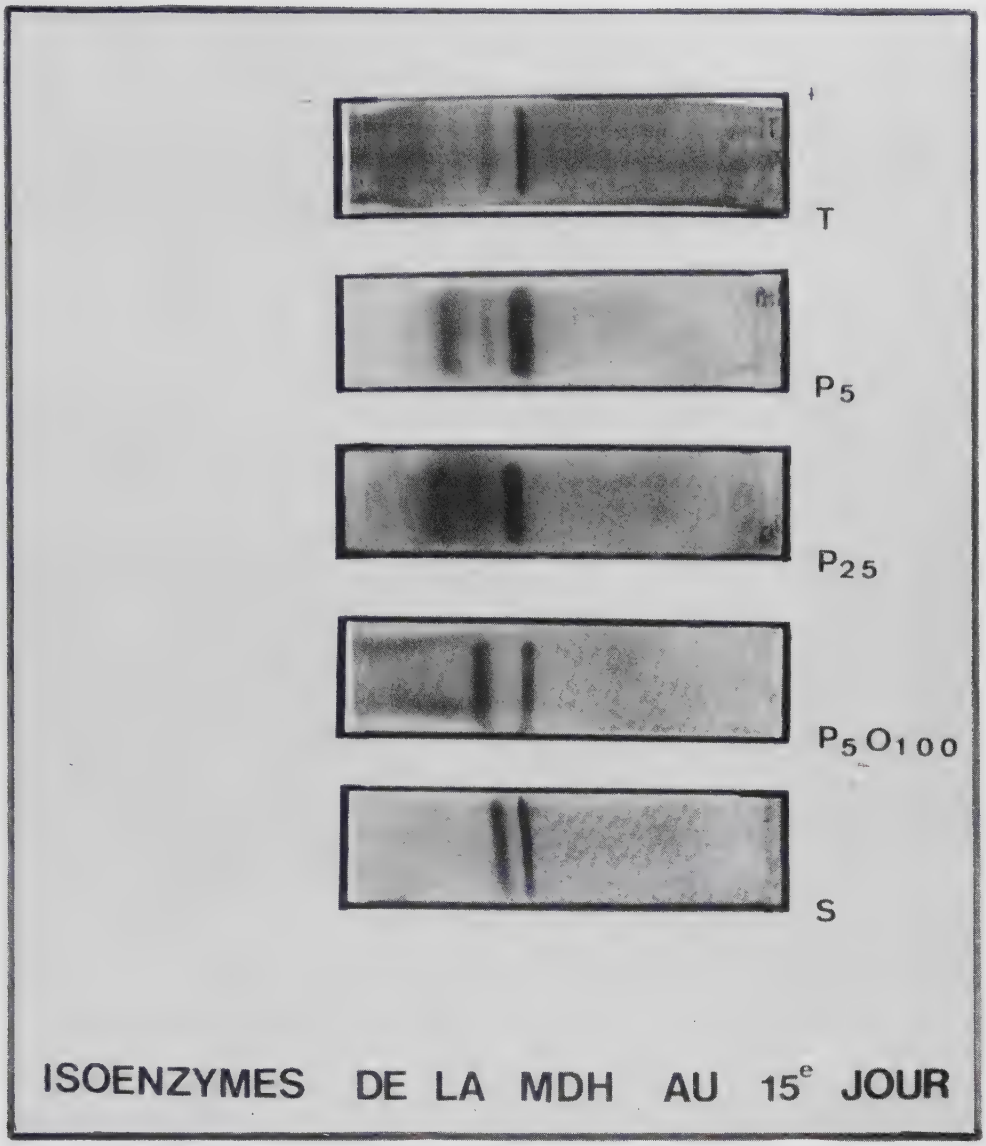


FIGURE N° 34

Séries expérimentales	Activités globales	Isoenzymes en %				
		I	II	III	IV	V
Témoin	361 ± 39	25,0	0	75,0	0	0
P_5	236 ± 11	33,6	8,4	51,0	4,0	3,0
P_{25}	252 ± 8	31,5	8,5	60,0	0	0
P_5O_1	293 ± 19	46,5	0	53,5	0	0
P_5O_{100}	345 ± 14	45,0	0	55,0	0	0
S	381 ± 43	45,5	0	49,7	0	4,8

TABLEAU N° XL : ACTIVITES ET ISOENZYMES DE LA MDH AU 15ème JOUR

b. au 20è jour de la gestation.

Dans presque tous les équilibres réalisés, les activités globales de la MDH restent inférieures à celles obtenues chez les témoins du même âge. En fin de gestation, le rôle de l'oestradiol paraît moins caractéristique qu'au 15è jour, la valeur de l'équilibre entre Progestérone et Oestradiol modifiant fondamentalement les activités. A cette date, l'optimum d'action est obtenu par un rapport de l'oestradiol à la progestérone de 1 à 5 000 qui permet d'obtenir les activités les plus proches de celles des témoins. Pour des rapports de 1 à 500 ou 1 à 50, les activités restent très inférieures. De même, l'effet de la surrénalectomie pourrait apparaître à ce stade qui voit une diminution significative des activités chez les animaux surrénaloprives par rapport aux animaux témoins.(Tableau n° XLI).

Les répartitions isoenzymatiques montrent une prolifération des fractions isomorphes. Cinq d'entre elles sont le plus souvent détectables, cette prolifération se faisant, comme chez les animaux témoins, aux dépends de la forme cytoplasmique "pure". Bien que les isoenzymes mitochondriaux soient en augmentation relative par rapport aux animaux en gestation normale, le rôle de l'oestradiol, bien mis en évidence au 15è jour comme élément activateur du cycle de Krebs, est moins net à cette date. Le maintien de traitements hormonaux inchangés au cours de la dernière semaine de la gestation semble avoir pour résultat de modifier l'âge réel des placentas. Ceux-ci, bien que chronologiquement tous âgés de 20 jours, apparaissent souvent beaucoup plus "jeunes" du point de vue de cet équipement enzymatique particulier.

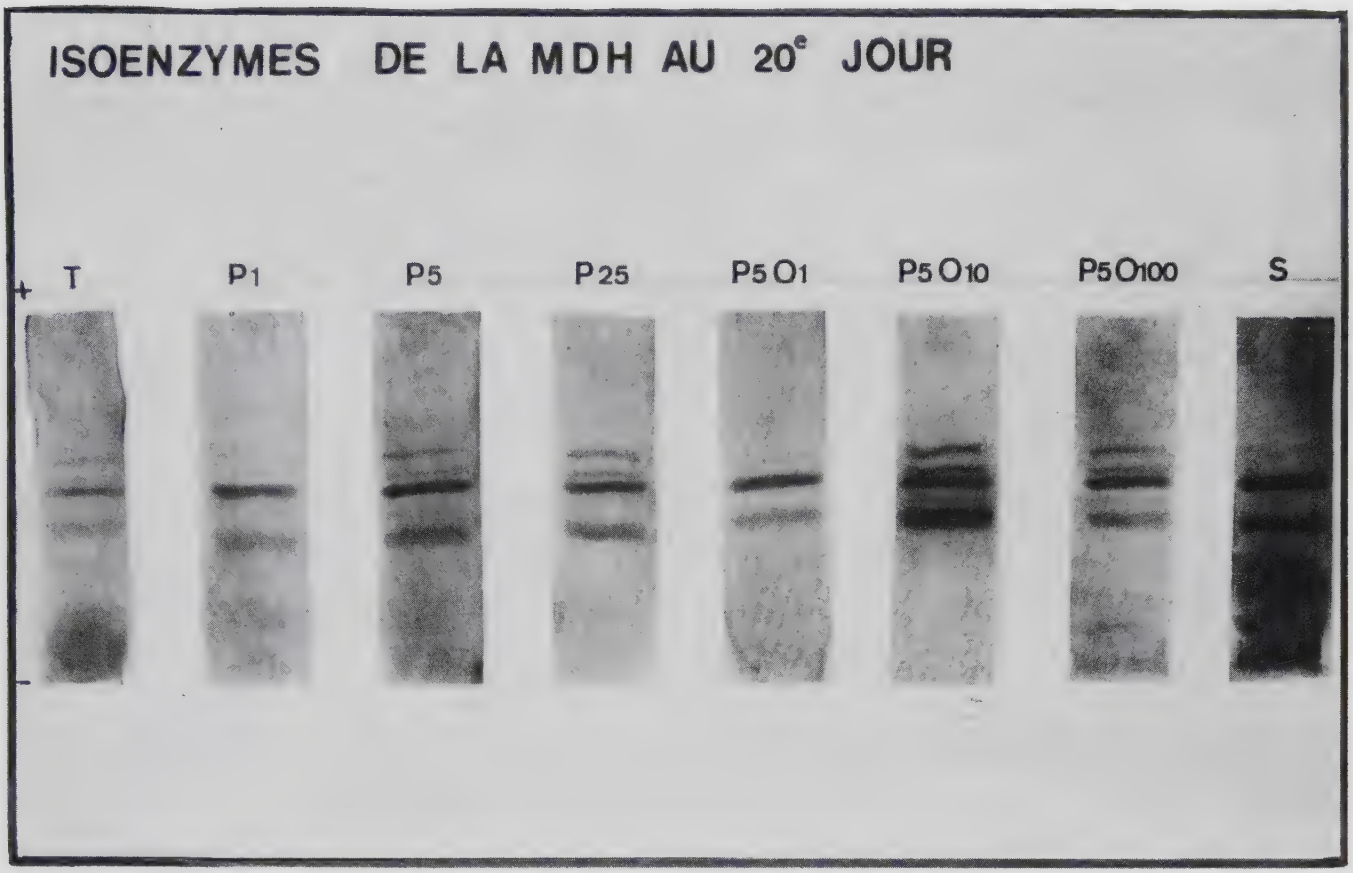


FIGURE N° 35

Séries expérimentales	Activités globales	Isoenzymes en %				
		I	II	III	IV	V
Témoins	398 ± 30	29,2	5,0	38,3	10,2	17,3
P_1	309 ± 38	41,9	7,3	45,5	0	5,3
P_5	310 ± 14	39,9	6,9	40,8	8,6	9,8
P_{25}	245 ± 40	37,4	4,2	34,2	10	14,2
P_5O_1	456 ± 10	31,3	0	62	0	6,7
P_5O_{10}	224 ± 26	43,5	5,7	25,8	11,2	13,8
P_5O_{100}	284 ± 25	14,8	12,2	37,2	6,9	28,8
S	308 ± 16	40,1	5,2	43,3	5,9	5,8

TABLEAU N° XLI : ACTIVITES ET ISOENZYMES DE LA MDH AU 20ème JOUR

Les placentas des animaux soumis à l'équilibre P 5 O 1, présentent au 20è jour, une répartition isoenzymatique proche de celle de placentas normaux au 15è jour (Fig. n° 35).

3°) Conclusions

L'étude des activités de la malico-deshydrogénase a permis, dans nos conditions expérimentales, de mettre en évidence une activité globale constante dans le placenta au cours de la dernière semaine de la gestation. Cependant, cette constance dans l'activité enzymatique décelable, masque une véritable inversion métabolique mise en évidence par l'étude du spectre des isoenzymes. Celles-ci sont présentes au nombre de deux au 15è jour de gestation, les trois-quart de l'activité étant concentrés dans la forme cytoplasmique. Au 20è jour, cinq formes isoenzymatiques apparaissent. L'enzyme cytoplasmique pur ne représente alors plus que le tiers de l'activité globale. Si les équilibres hormonaux expérimentaux ne changent pas la chronologie de l'apparition des multiples formes de l'enzyme, ils sont responsables de deux phénomènes essentiels : d'une part, une diminution très précoce des activités enzymatiques globales, mise en évidence dès le 15è jour et qui apparaît encore au 20è jour, et d'autre part, une répartition isoenzymatique très tôt en faveur de la forme mitochondriale qui représente dès le 15è jour plus de 45 % de l'activité enzymatique totale, et ne paraît pas évoluer sensiblement par la suite.

IV. - GLUCOSE-6-PHOSPHATE-DESHYDROGENASE -

A. - HISTORIQUE -

La glucose-6-phosphate-deshydrogénase des cellules de mammifères est une enzyme qui catalyse la réaction :

d.Glucose-6-phosphate + NADP $\rightleftharpoons$ 6-Phosphogluconate + $NADPH+H^+$

et réalise ainsi le premier maillon du "shunt des pentoses" conduisant à l'obtention de ribose-5-phosphate pouvant être utilisé pour la synthèse d'ARN. Cette voie métabolique s'avère aussi le seul moyen pour la majorité des cellules de produire du $NADPH_2$ nécessaire à l'hydroxylation des stéroïdes.

Alors que l'activité de la G-6-PDH est démontrée, in vitro, liée au développement cellulaire par DELUCA et NITOWSKY (1964), elle s'est révélée être, au niveau des organes effecteurs, sous la dépendance des hormones ovariennes (PEPE et YOCHIM (1971)). Les résultats sont beaucoup plus incertains au niveau du placenta.

La G-6-PDH est présente en fortes concentrations dans les extraits de placenta humain (CHIEFFI et coll. (1963)). Pour GINSBURG et JEACOCK (1964), les activités maximales seraient atteintes à mi-gestation, et diminueraient notablement à la fin dans l'espèce humaine, alors que CHRISTIE (1968) note une forte augmentation des activités près du terme dans le trophoblaste de Rat, au contraire de WALKER et coll. (1967) qui les voient diminuer chez le Cobaye.

Le rôle de la G-6-PDH dans le placenta peut être

défini de la façon suivante : le contrôle de la régulation de la chaîne glycolytique résultant du couplage du $NADPH_2$ formé par la resynthèse du glycogène à partir de l'acide lactique par l'intermédiaire des transdeshydrogénases tel qu'il est signalé par HOBERMAN (1968) dans le tissu hépatique, n'apparaît pas comme une voie possible dans le placenta, organe ou la néo-glycogénèse semble exclue. L'activité de la G-6-PDH serait alors préférentiellement orientée vers la production de ribose, nécessaire à l'ARN, car la production du $NADPH_2$, intervenant dans l'hydroxylation des stéroïdes, pressentie très active au niveau des grandes cellules trophoblastiques par DEANE (1962), paraît jouer un rôle peu important dans le placenta de Rat à GLOCK et McLEAN (1955), lequel selon FERGUSSON et CHRISTIE (1968) ne présente pas de synthèse stéroïde. Ainsi s'expliquerait l'étroit parallélisme entre l'activité du shunt des pentoses et la synthèse nucléique démontrée à différents stades de la gestation par BEACONSFIELD et coll. (1964) qui supposent la mise en jeu d'une possibilité d'utilisation du cycle des pentoses comme facteur limitant de la synthèse protéique et démontrent ainsi le changement intervenant entre un état de croissance rapide et un passage à l'état de tissu mature.

Pourtant, les résultats de PETERSON et WARREN (1966) montrent que l'oestradiol et la progestérone inhibent l'activité liée au $NADP^+$ à des concentrations proches de celles in vivo dans les placentas humains in vitro. HAGERMAN (1969) rapporte la même constation mais indique que les concentrations hormonales doivent être élevées, ce qui l'amène à douter d'un quelconque effet physiologique.

B. - RESULTATS PERSONNELS - (Tableau n° XLII).

1°) Animaux en gestation normale.

L'activité globale mesurée de la G-6-PDH, élevée au 15è jour (82,5 ± 4,2) diminue nettement au 20è jour de gestation (67,3 ± 9,2) ($P \leq 0,05$). Cette diminution paraît en étroite corrélation avec les concentrations d'acides nucléiques.

2°) Activités enzymatiques expérimentales.

a) Au 15è jour de la gestation.

L'activité de la G-6-PDH reste comparable à celle des témoins lorsque la progestérone agit seule, tant que la dose de progestérone injectée après castration ne dépasse pas 5 mg par jour. A 25 mg par jour, le traitement hormonal favorise une activité enzymatique au niveau du shunt des pentoses nettement exaltée par rapport aux témoins et, malgré le petit nombre de dosages effectués, celle-ci paraît significative ($P \leq 0,05$). Il en est de même pour une dose plus faible de progestérone (5 mg) associée à une faible quantité d'oestradiol (1 µg), l'effet paraît être encore augmenté, mais la grande variabilité des résultats obtenus ne permet pas de conclure à une valeur significative. La surrénalectomie quant à elle se signale par une action nettement stimulante sur cette voie glycolytique, les plus fortes activités G-6-PDH sont alors obtenues. Malheureusement, le nombre de dosages effectués (5), interdit tout calcul de signification. Il semble

Séries expérimentales	Activités Enzymatiques	
	15ème Jour	20ème Jour
Témoins	82,5 ± 4,2	67,3 ± 9,2
P_1	-	56,6 ± 4,8
P_5	80,0 ± 6,3	72,0 ± 1,0
P_{25}	92,8 ± 4,0	84,7 ± 7,5
P_5O_1	88,1 ± 1,3	91,4 ± 11,0
P_5O_{10}	-	86,8 ± 13,4
P_5O_{100}	97,4 ± 23,0	80,6 ± 0,8
S	111,0 ± 12,8	81,7 ± 5,6

TABLEAU N° XLII : ACTIVITES DE LA G6 PDH

cependant, compte tenu de l'amplitude de l'écart enregistré, que la stimulation doit être tenue pour certaine.

Le rôle de l'oestradiol paraît à nouveau prépondérant dans l'activation de la G-6-PDH, mais à ce stade de gestation, une activité deshydrogénasique normale sur le glucose-6-phosphate est présente en dehors de toute action oestrogène. La surrénale, pour sa part, pourrait alors réguler le niveau de l'activité enzymatique en exerçant un effet modérateur, supprimé dans le cas de surrénalectomie.

b) Au 20è jour de la gestation.

L'activité de la G-6-PDH est souvent augmentée par rapport aux animaux témoins, sans que l'on puisse définir de corrélation entre l'augmentation enregistrée et le poids du placenta ou les concentrations en acides nucléiques. Le phénomène essentiel paraît dans le maintien, en fin de gestation, d'activités G-6-PDH élevées. Lorsque la progestérone agit en présence d'oestradiol, celui-ci stimule l'activité G-6-PDH d'une manière d'autant plus importante que la dose d'oestradiol (pour une même dose de progestérone (5 mg)) est plus faible. La stimulation restant cependant toujours significative ($P \leq 0,05$). La surrénalectomie paraît favoriser des activités G-6-PDH élevées, bien que peu significatives par rapport aux témoins.

3°) Conclusions

Les activités de la glucose-6-phosphate-deshydrogénase, diminuent très sensiblement au cours de la gestation

chez les animaux en gestation normale. Cette diminution va de pair avec le fléchissement alors constaté des concentrations en ARN et en protéines. L'hypothèse de BEACONSFIELD et coll. (1964), se trouverait alors confirmée par les résultats expérimentaux obtenus chez les animaux présentant des placentas hypertrophiques qui tous, conservent, en fin de gestation, des activités glucose-6-phosphatasiques très élevées, concomitantes de fortes concentrations en ARN et en protéines.

V. - PHOSPHOMONOESTERASE I. -

A. - HISTORIQUE -

La phosphomonoestérase I, (phosphatase alcaline) a constitué, malgré sa faible spécificité, un des tout premiers systèmes enzymatiques étudiés car elle fournit un bon index de l'activité métabolique des tissus.

Cette enzyme, dans sa définition histochimique : enzyme présentant un maximum d'activité à pH alcalin et capable de libérer des groupes phosphoriques de substrats variés, a largement été étudiée dans le placenta. HARD (1946) chez le cobaye , DEMPSEY et WISLOCKI (1947) dans des espèces variées, PRITCHARD (1947), NATAF (1953), PADYKULA (1958), SHAROV (1958), BULMER (1965), CHRISTIE (1966 et 1967) chez le Rat, mettent en évidence sur coupes, la phosphatase alcaline dans les diffé-

rents types tissulaires constituant le placenta au cours de son développement. PADYKULA ne décèle aucune variation dans le trophoblaste et la zone labyrinthique, l'enzyme est toujours présente en forte concentration à partir du 12è jour de la gestation et jusqu'au terme. BUSSE (1936), AHMED et KING (1959), LEWIS (1968) réalisent le dosage enzymologique de la PMEI dans le placenta, l'activité de la PMEI croît pendant le développement en raison inverse du glycogène. HUMKE (1963) note une diminution d'activité dans les cas pathologiques chez l'homme et une décroissance rapide dans les cas de post-maturité. JEACOCK et coll. (1963) par contre, s'ils décrivent une augmentation marquée chez l'homme entre le 2è mois et le terme, n'observent aucune différence entre les placentas normaux ou non, sauf dans les cas de toxémie pour lesquels ils notent une légère augmentation en fin de gestation. HARKNESS (1968 a et b) a réalisé la cristallisation ainsi que l'étude de la composition de l'apoenzyme et des propriétés cinétiques de la PMEI issue du placenta humain. SUSSMAN et GOTTLIEB (1969) mettent en évidence des sous-unités moléculaires de cette enzyme.

Quant au rôle des hormones ovariennes sur les concentrations de la PMEI, seuls les travaux de MANNING et coll. (1967 et 1969), fournissent quelques résultats fragmentaires limités à la zone déciduale de Rattes en gestation ou en pseudo-gestation et plus récemment surrénalectomisées (MANNING (1971)).

B. - RESULTATS PERSONNELS -

1°) Animaux en gestation normale.

a. résultats quantitatifs.

La phosphomonoestérase conserve des activités étroitement comparables entre le 15è jour (110 $\pm$ 4) et le 20è jour (112 $\pm$ 14). Cette constance s'accompagne cependant de variations topographiques nettes, mises en évidence par l'étude histoenzymologiques.

b. histoenzymologie

La phosphatase alcaline a été étudiée dans sa répartition tissulaire du 12è au 22è jour de gestation, au niveau du placenta total (maternel + foetal) et dans le foie foetal.

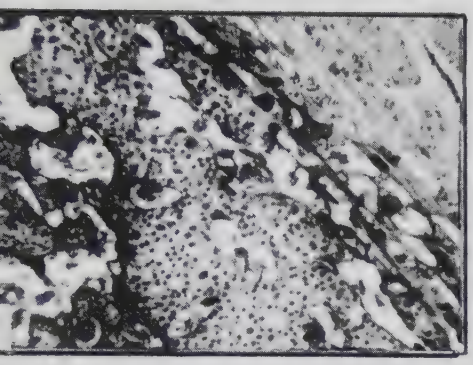
L'évolution topographique met en évidence un gradient de concentration centripète en fonction du temps de gestation (tableau n° XLIII). (Fig. n° 36).

L'activité phosphatasique alcaline est d'abord décelable dans les cellules déciduales où elle est présente jusqu'au 14è jour ; elle apparaît très nette dans les grandes cellules trophoblastiques au 13è jour puis s'atténue progressivement pour ne plus être, à ce niveau, que résiduelle dès le 18è jour. Dans le même temps, l'activité phosphatasique alcaline est latente dans les petites cellules trophoblastiques. Elle augmente nettement à partir du 17è jour et reste importante jusqu'au 19è jour ; elle perd de son intensité en fin

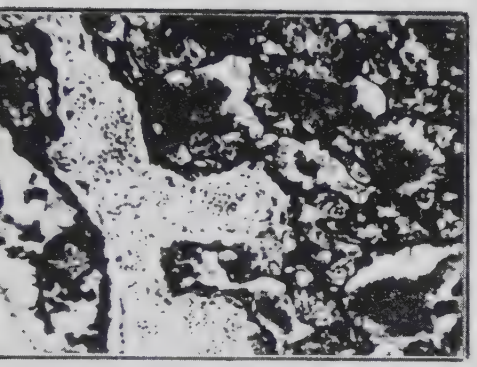
Jours de Gestation	Cellules déciduales	Cellules géantes trophoblastiques	Petites cellules trophoblastiques	Syncitium trophoblastique	Foie Foetal
12	+	++	0	0	0
13	±	+++	±	+	0
14	±	++	±	+	0
15	0	++	±	±	0
16	0	++	±	++	0
17	0	+	++	+++	0
18	0	±	++	+++	0
19	0	±	++	+++	±
20	0	±	+	+++	±
21	0	±	+	+++	+
22	0	±	+	+++	+++

0 : pas de réaction phosphatique alcaline
* : quelques ilôts épars
+ : plages réactives limitées
++ : zones étendues positives
+++ : forte réactivité généralisés

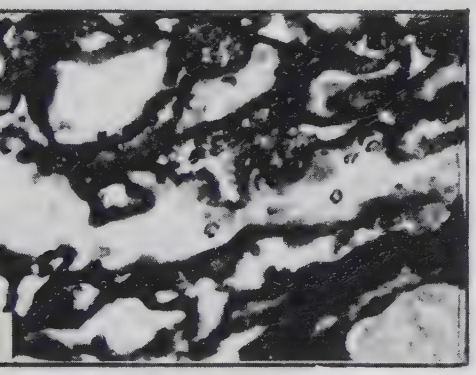
TABLEAU N° XLIII : SEQUENCE TOPOGRAPHIQUE DE LA PMEI



Gr. IO x IO



Gr. IO x IO



Gr. 40 x IO

Gr. I x IO

FIG N° 36 EVOLUTION TOPOGRAPHIQUE DES ACTIVITES DE LA PMEI

A) PLACENTA TOTAL I4ème JOUR
B) PETITES CELLULES TROPHOBLASTIQUES 20ème JOUR
C) SYNCYTIUM TROPHOBLASTIQUES I4ème JOUR
D) SYNCYTIUM TROPHOBLASTIQUE 20ème JOUR

de gestation. Présente dans le syncitium dès le 13è jour, la phosphatase alcaline n'apparait fortement active qu'à partir du 17è jour, cette activité se maintient, inchangée, jusqu'en fin de gestation.

L'activité phosphatasique alcaline du foie foetal, nulle jusqu'au 18è jour, discrète entre 18 et 20 jours, présente quelques localisations éparses au 21è jour pour s'avérer fortement positive au moment de la parturition (22è jour).

Comparée à la séquence topographique de la charge en glycogène, on constate une corrélation, positive au niveau des cellules déciduales et des grandes cellules trophoblastiques, négative au niveau des petites cellules trophoblastiques où, quand il y a charge en glycogène, on trouve peu de phosphatase et inversement. Ceci tend à démontrer le rôle de réservoir glycogénique de ces éléments cellulaires.

En ce qui concerne le labyrinthe, la charge en glycogène est concomitante d'une forte activité phosphatasique permettant d'envisager que nous sommes dans ce cas au niveau d'un tissu à forte activité métabolique. Une partie du glycogène est ici en transit, ce qui explique que nous le retrouvions, sous une forme peut être morphologiquement différente (grains très fins), dans le foie foetal à partir du 18è jour (cf. Tableau n° XXVI). L'activité phosphatasique alcaline du foie foetal ne parait commencer que plus tard (22è jour).

2°) Activités enzymatiques expérimentales

a. au 15è jour de gestation

L'activité de la phosphatase alcaline apparait très variable selon les équilibres hormonaux réalisés. Elle reste

Séries expérimentales	Activités enzymatiques	
	15ème Jour	20ème Jour
Témoins	110 ± 4	112 ± 14
P_1	-	93 ± 23
P_5	118 ± 14	110 ± 5
P_{25}	80 ± 5	113 ± 21
P_5O_1	83 ± 12	206 ± 22
P_5O_{10}	-	134 ± 10
P_5O_{100}	123 ± 22	163 ± 17
S	143 ± 31	159 ± 16

TABLEAU N° XLIV : ACTIVITES DE LA PME I

normale et comparable à celle des animaux témoins lorsque la progestérone agit seule après castration à la dose de 5 mg par jour ; si la quantité de progestérone est portée à 25 mg par jour, ou si on ajoute une faible quantité d'oestradiol (1 µg), l'activité est notablement diminuée ($P \leq 0,05$). Elle redevient comparable à celles des animaux témoins lorsque l'oestradiol est administré à la dose de 100 µg par jour. La surrénalectomie de la femelle gestante, tend à stimuler l'activité phosphatasique alcaline sans que l'on puisse déterminer la signification de cet effet en raison de la forte amplitude des écarts individuels enregistrés (Tableau n° XLIV).

Il est donc difficile de préciser la nature de l'influence des conditions hormonales sur cette activité enzymatique. A ce stade, l'oestradiol ne paraît pas nécessaire pour assurer une activité normale. Présent à forte dose, il ne semble pas exercer d'effet majeur, mais si l'on réalise un équilibre proche des doses physiologiques définies par COURRIER, c'est-à-dire, dans un rapport OE/P de l'ordre de 1/5 000, on met en évidence un effet dépressif.

b. au 20è jour de gestation

La progestérone agissant seule après castration, ne modifie pas l'activité phosphatasique alcaline dans les placentas au 20è jour. Par contre, la présence concomitante de progestérone et d'oestradiol exogènes, tout comme la surrénalectomie de la femelle gestante, induisent des augmentations significatives de la phosphomonoestéraseI. Le maximum de stimulation est obtenu pour une faible dose d'oestradiol, il semble exister un rapport optimum entre progestérone et oestradiol situé entre 5 000/1 et 500/1 qui donnerait des taux normaux d'activité.

3°) Conclusions

A la différence des résultats obtenus chez l'homme par JEACOCK et coll. (1963) mais en accord avec ceux de PADYKULA (1958) chez le Rat, la constance de l'activité de la PMEI est au cours de la gestation nettement observée chez les animaux normaux, malgré une évolution très marquée de la répartition tissulaire. Les sites d'action paraissent donc différents, mais les potentialités d'hydrolyse des monoesters phosphoriques demeurent inchangées. La possibilité d'une production énergétique par la voie de la glycolyse serait maintenue dans son intégralité. Il est remarquable de constater que la répartition de la PMEI suit exactement (à l'exclusion de la zone de stockage constituée par les petites cellules trophoblastiques) la répartition du glycogène. Dans le cas d'équilibres hormonaux expérimentaux, la progestérone agissant seule à dose moyenne après castration, assure le maintien d'une activité normale. L'oestradiol, en présence de progestérone stimule l'activité de la PMEI, de même que la surrénalectomie.

VI. - BETA GLUCURONIDASE -

A. - HISTORIQUE -

Le rôle physiologique de la β glucuronidase a donné lieu à de très nombreuses contreverses. Deux conceptions pré-

dominent : pour LEVVY et ses collaborateurs, (LEVVY 1947, 1948; LEVVY, KERR et CAMPBELL 1948), l'enzyme est caractérisée par sa fonction hydrolytique ; son activité est un index de prolifération cellulaire. Pour FISHMAN (1955), au contraire, la β glucuronidase, in vivo, est une enzyme ayant des activités synthétiques en conjuguant les dérivés phénoliques et en particulier les hormones stéroïdes pour former des glucuronides. Les fortes activités glucuronidasiques observées dans les organes sexuels s'expliquent selon FISHMAN dans la mesure où les fonctions de l'enzyme sont associées à la fixation et à l'utilisation des hormones stéroïdes au niveau de leurs sites récepteurs.

Les recherches de LEVVY et coll. ont été menées in vitro sur l'utérus mais GOEBELSMANN et coll. (1966 a et b), ne peuvent hydrolyser l'oestriol-3-glucosiduronate par perfusion du placenta humain à mi-gestation non plus que ZUKERMAN et HAGERMAN (1969) n'hydrolysent le 16-glucosiduronate-d'oestriol en perfusant le placenta de Rat.

Dans ces conditions, seule la voie définie par FISHMAN (1955) semble devoir être retenue dans le placenta.

La β glucuronidase s'est montrée particulièrement active dans le placenta humain à terme (FISHMAN et ANLYAN (1947), CONTE (1965)). BULMER (1963) réalise l'étude histochimique de la β glucuronidase dans le placenta de Rat. L'activité de l'enzyme décroît entre le début et la fin de la gestation ; elle est toujours plus importante dans le placenta foetal (le trophoblaste en particulier) que dans le placenta maternel.

Les oestrogènes semblent augmenter l'activité de la β glucuronidase dans le sérum des parturientes (FISHMAN et coll. (1950), FISHMAN (1950)) et dans l'utérus des Rattes ovariectomisées (FISHMAN (1947)).

Séries Expérimentales	Activités enzymatiques	
	15ème Jour	20ème Jour
Témoins	32,0 ± 6,2	36,2 ± 3,1
P_1	-	23,2 ± 4,3
P_5	22,6 ± 1,8	30,5 ± 4,2
P_{25}	51,5 ± 6,4	35,6 ± 7,8
$P_5 0_1$	37,0 ± 6,2	60,0 ± 9,5
$P_5 0_{10}$	±	41,4 ± 7,0
$P_5 0_{100}$	43,3 ± 7,0	46,0 ± 3,8
S	33,3 ± 7,2	32,4 ± 6,9

TABLEAU N° XLV : ACTIVITES DE LA β GLUCURONIDASE

B. - RESULTATS PERSONNELS - (Tableau n° XLV)

1°) Animaux en gestation normale.

La β glucuronidase présente une activité légèrement croissante entre le 15è et le 20è jour de la gestation. Les variations obtenues ne sont cependant pas significatives.

2°) Variations expérimentales.

a) Au 15è jour de la gestation

Les activités β glucuronidasiques paraissent à ce stade de la gestation, nécessiter pour être normales, l'intervention concomitante de la progestérone et de l'oestradiol dans un équilibre précis de 5 000 à 1. Lorsque la progestérone agit seule en concentration moyenne, l'activité de la β glucuronidase est très diminuée. Si la dose quotidienne de progestérone augmente (25 mg) ou si l'équilibre Progestérone/Oestradiol est de 50 à 1, donc en présence de fortes doses d'oestradiol, les activités augmentent très fortement par rapport aux témoins ($P \leqslant 0,01$). La surrénalectomie de la femelle gestante ne modifie pas les activités β glucuronidasiques.

b) Au 20è jour de la gestation

Des activités normales de β glucuronidase sont trouvées à ce stade lorsque la progestérone agit seule à doses moyennes ou fortes, ou dans les cas de surrénalectomie. La

présence d'oestradiol dans l'économie maternelle provoque une augmentation des activités d'autant plus forte que la dose d'oestradiol est plus faible. A ce stade, l'adjonction de 1 µg d'oestradiol aux 5 mg de progestérone injectés quotidiennement, suffit à doubler l'activité de la β glucuronidase.

3°) Conclusions

La détermination des activités de la β glucuronidase ne permet pas, à deux jours de la mise-bas, d'enregistrer d'augmentation significative dans le placenta d'animaux en gestation normale. Cela laisse supposer que le placenta n'intervient que tardivement dans la réalisation d'une forte activité β glucuronidasique sérique chez les parturientes.

Le contrôle hormonal de cette activité, s'il parait nécessiter au 15è jour la présence de progestérone et d'oestradiol dans des proportions définies,est plus difficile à déterminer en fin de gestation. La surcharge stéroïde de la femelle gestante (25 mg de progestérone ou 100 µg d'oestradiol) ne produit plus d'augmentation nette des activités. Tout se passe, au 20è jour, comme si la progestérone suffisait à assurer une activité normale de cette fonction enzymatique, l'oestradiol à très faibles doses s'avérant capable de la stimuler en présence de progestérone.

VII. - CONCLUSION A L'ETUDE ENZYMATIQUE -

Le tableau n° XLVI, résume les évolutions enzymatiques entre le 15è et le 20è jour dans les différentes séries expérimentales.

D'une manière générale, dès le 15è jour, les traitements hormonaux induisent des modifications d'activités enzymatiques qui seront conservées en nature et en intensité au 20è jour (P_5, P_{25}, P_5O_{100}). Cependant, il existe un certain nombre de cas particuliers ponctuels. C'est ainsi que l'équilibre à 5 mg de progestérone et 100 µg d'oestradiol ne réalise qu'en fin de gestation un effondrement des activités de la MDH; qu'au contraire, la surrénalectomie se traduit en fin de gestation par une stimulation de l'activité de la LDH au 15è jour.

Dans la plupart des cas, ces variations n'intéressent qu'un métabolisme défini.

Il est cependant un cas remarquable, c'est celui du traitement par 5 mg de progestérone et 1 µg d'oestradiol après castration ; ses effets sur les activités enzymatiques étudiées, sont pratiquement inversés entre le 15è et le 20è jour. Les activités LDH, MDH et PME1, déprimées au 15è jour, sont stimulées au 20è. Si le traitement n'a pas d'action majeure sur la G-6-PDH au 15è jour, il la stimule fortement au 20è jour. Ainsi, à l'inverse de l'évolution normale constatée chez les témoins et chez la plupart des animaux traités, cet équilibre hormonal stimule la production énergétique en fin de gestation et maintient le cycle des pentoses aussi actif au 20è jour qu'au 15è. Tout se passe comme si nous retardions par

Séries Expérimentales	Jours de Gestation	ACTIVITES ENZYMATIQUES				
		L.D.H.	M.D.H.	$G_6P.D.H.$	P M.E.I.	β Glu
Témoins	15 ème	5559±510	361±39	83±4	110±4	32±6
	20 ème	4488±601	398±30	67±9	112±14	36±3
P 1	15 ème	-	-	-	-	-
	20 ème	3729±306	309±38	57±5	93±23	23±4
P 5	15 ème	3488±456	236±11	80±6	118±14	23±2
	20 ème	4197±470	310±14	72±1	110±5	31±4
P 25	15 ème	3606±59	252±8	93±4	80±5	52±6
	20 ème	3414±288	245±40	85±8	113±21	36±8
$P\ 5^0 1$	15 ème	4333±38	293±19	88±1	83±12	37±6
	20 ème	5091±331	456±10	91±11	206±22	60±10
$P\ 5^0 10$	15 ème	-	-	-	-	-
	20 ème	3651±241	224±26	87±13	134±10	41±7
$P\ 5^0 100$	15 ème	4913±434	345±14	97±23	123±22	43±7
	20 ème	4381±204	284±25	80±1	163±17	46±4
S	15 ème	4342±548	381±43	111±13	143±31	33±7
	20 ème	5050±229	308±16	82±6	159±16	32±7

TABLEAU N° XLVI

RAPPEL DES ACTIVITES ENZYMATIQUES

cet équilibre l'entrée en sénescence du placenta. Les concentrations en acide nucléïque, présentes dans cette série expérimentale, étant voisines des témoins, il nous est permis de supposer que nous sommes en présence d'une activation des processus synthétiques du métabolisme, capables d'expliquer les placentas géants obtenus par d'autres auteurs aux 21è et 22è jours de gestation pour des équilibres identiques. (Nous avons obtenus au 20è jour, dans ces conditions, un poids moyen de 540 mg, soit 25 % d'augmentation par rapport aux témoins).

Nous avons pu créer des placentas géants au 20è jour, soit deux jours avant le part avec des équilibres tels que 25 mg de progestérone seule ou 5 mg de progestérone associées à 10 µg d'oestradiol. Nous avons vu par ailleurs que la nature de l'hypertrophie placentaire était différente dans les deux cas, du fait d'une hydratation plus élevée pour le premier. Il est remarquable de constater que ces gros placentas sont obtenus avec de faibles activités enzymatiques au niveau de la production énergétique (LDH, MDH, PMEI inférieures aux témoins), mais que par contre, l'activité de la G-6-PDH se maintient à un niveau particulièrement élevé en fin de gestation, confirmant ainsi les résultats précédemment enregistrés au niveau des composés nucléiques. Il ne s'agit donc pas dans ce cas d'une utilisation intensive d'un matériel synthétique en concentration normale, mais bien davantage d'une utilisation sub-normale d'un matériel synthétique en concentration élevée (cf. les taux d'ARN présents dans ces séries expérimentales).

Le placenta parait donc capable de s'hypertrophier suivant deux modalités métaboliques, soit par une accélération du rendement énergétique (cas de P501) associé à un matériel synthétique normal, soit par une production énergétique normale (P5010) ou faible (P25) associée à des concentrations de matériel synthétique élevées.

Quelles que soient les modalités envisagées, l'oestradiol parait jouer un rôle essentiel dans ces régulations. Capable de rétablir, dès le 15è jour, par sa seule présence au côté de la progestérone, même en quantité faible (1 µg) une activité globale sub-normale des processus oxydatifs préférentiellement axés vers la voie aérobie, il maintient, sinon ne renforce, cette action en fin de gestation. De plus, en activant préférentiellement le cycle des pentoses, il assure la maintenance au-delà de la période normale d'une activité métabolique placentaire maximale, capable d'induire les placentas géants que les seules concentrations d'acides nucléiques pour élevées qu'elles fussent, ne suffiraient pas à expliquer.

L'ensemble de ces résultats, obtenus in vivo, nous parait compatible avec les données établies in vitro par VILLEE, HAGERMAN et coll. et confirme le rôle de l'oestradiol dans le métabolisme protéique du placenta.

C H A P I T R E I X

"CONCLUSION GENERALE"

ESSAI D'INTERPRETATION DES MECANISMES DE REGULATION DE L'ACTIVITE PLACENTAIRE

Le développement optimal d'un foetus est conditionné par la nature des relations qu'il entretient avec son placenta. Les anomalies qualitatives et quantitatives de la croissance du foetus peuvent donc être recherchées par l'étude de l'incidence des altérations de l'imprégnation hormonale du placenta dont la responsabilité dans l'évolution pondérale des fruits est parfaitement définie depuis ALLOITEAU et ACKER.

La réponse pondérale n'est cependant qu'un macrophénomène qui traduit des déviations métaboliques beaucoup plus précoces au niveau tissulaire. Le but de ce travail était de définir la nature et l'intensité des déviations métaboliques préalables aux altérations pondérales.

Nous disposions pour celà d'un animal, le Rat, chez lequel le maintien de la gestation est possible, dans un certain nombre de cas, après castration lorsque celle-ci est pratiquée au 12è jour de grossesse. Les animaux en état de neutralité hormonale gonadique étaient soumis à divers équilibres hormonaux utilisant la progestérone seule, à différentes doses, ou associée à l'oestradiol dans des rapports de concentrations variables. Le rôle de la surrénale a été également étudié dans certains métabolismes.

L'étude pondérale, systématiquement effectuée, nous a permis de déterminer les équilibres succeptibles, dans nos conditions expérimentales, de produire des placentas pondéralement anormaux.

L'analyse statistique des résultats obtenus fait apparaître le rôle stimulant de la progestérone à fortes doses (25 mg/jour) dans les tous derniers jours de la gestation. La même stimulation peut être obtenue par une synergie oestro-progestative. Par contre, l'oestradiol à fortes doses (50 à 100 µg) exerce, en présence de progestérone, un effet nettement dépressif. La surrénalectomie de la femelle gestante réalise des placentas hypertrophiques entre le 14è et le 16è jour mais, son action est nettement dépressive par la suite.

Les évolutions pondérales ainsi définies pouvaient résulter d'une hydratation tissulaire variable en fonction des traitements hormonaux telle que l'on peut l'observer dans l'utérus. L'étude de l'évolution de la masse sèche délipidée du placenta, nous a permis de préciser la nature des hypertrophies constatées. L'absence d'hormones ovariennes réalisée par la castration, se traduit, dans le placenta, par une brusque augmentation du degré d'hydratation tissulaire. La progestérone injectée seule, ne peut rétablir une hydratation normale qu'elle que soit la dose injectée.

Il suffit de la présence d'une faible quantité d'oestradiol (1 µg) pour que la synergie hormonale ainsi réalisée, assure une hydratation tissulaire normale. La surrénale ne paraît pas intervenir dans ce métabolisme au niveau du placenta. L'hypertrophie placentaire réalisée par l'action synergique de la progestérone et de l'oestradiol est donc véritablement liée à une augmentation de la masse tissulaire alors que la prise pondérale obtenue sous l'action de la progestérone seule est, en partie, la résultante d'une augmentation de l'hydratation.

Le problème se posait alors de savoir qu'elle était la nature de la prise pondérale enregistrée. S'agissait-il d'une hypertrophie ou d'une hyperplasie cellulaire ?

Les protéines représentent plus de 85 % de la masse tissulaire sèche. Tous les traitements réalisés favorisent une augmentation précoce des concentrations protéiques. Mais, seuls sont maintenus à de hauts niveaux en fin de gestation, les taux des animaux développant des placentas géants (25 mg de progestérone par jour ou 5 mg associés à 10 ug d'oestradiol),bien que la proportion de protéines enzymatiques (protéines solubles) diminue au profit des protéines structurales.

Des résultats antérieurs (LARRUE 1969 a et b) montraient que, si la phase lipidique totale du placenta ne paraissait que médiocrement perturbée par les différents équilibres hormonaux, l'action de la progestérone seule, après castration, favorisait une nette augmentation des phospholipides, essentiellement due aux lécithines. L'action concomitante de l'oestradiol et de la progestérone, si elle diminuait sensiblement les taux de phospholipides, favorisait leur activité métabolique en augmentant les concentrations en acides gras mono-insaturés, de faible poids moléculaire.

L'évolution du matériel nucléique étudié chez l'animal en gestation normale, allait nous permettre de mieux définir l'évolution placentaire. Elle est caractérisée par l'arrêt des synthèses d'ADN au 17è jour et le maintien de synthèses d'ARN, maximales aux 18è - 19è jours. Etendue à des animaux en équilibres hormonaux expérimentaux, elle nous permettait de montrer que dans la phase proliférative, lorsque la progestérone agit seule, les concentrations d'ADN augmentent, indépendamment de la dose injectée. L'augmentation des concentrations d'ARN par contre, est inversement proportionnelle à la quantité de progestérone présente dans l'économie maternelle et, n'est significative, que tant que la dose ne dépasse pas 5 mg par jour. Lorsque la progestérone agit en présence d'oestradiol, les variations des concentrations d'ADN ne sont accusées que pour des doses très fortes d'oestradiol. Elles sont alors dans le sens d'une diminution significative. Les concentrations en ARN ne subissent de variations importantes que pour un équilibre précis (5 mg de progestérone et 10 µg d'oestradiol) où elles sont très fortement augmentées. Ces résultats, obtenus au 15è jour de gestation, sont dans l'ensemble confirmés au 20è jour, à l'exception de l'action régulatrice exercée par la surrénale sur les concentrations en ADN qui n'apparaît plus au 20è jour.

La progestérone exogène, administrée seule après castration, a une action stimulante sur la multiplication cellulaire (augmentation des taux d'ADN) combinée à un maintien des potentialités synthétiques (maintenance ou légère stimulation des taux d'ARN). Tout se passe comme si, l'augmentation pondérale obtenue résultait, dans ce cas, d'une prolifération cellulaire intense avec une activité synthétique normale, et une plus grande hydratation tissulaire. Les placentas géants obtenus par injection de progestérone et d'oestradiol se signalent, par contre, par une constance de l'hydratation tissulaire et de la population cellulaire, mais aussi par une très forte accélération des processus synthétiques (augmentation des protéines, des ARN, maintien de l'ADN et des phospholipides).

Les activités synthétiques nécessitent la présence d'un matériel énergétique important et son utilisation. La principale source à depuis longtemps été reconnue comme étant la glycogène, stocké au niveau des petites cellules trophoblastiques jusqu'au 16è jour, puis intensément utilisé in situ et en transit vers le foie foetal.

La progestérone réussit à rétablir, qu'elle que soit la dose injectée, une évolution qualitative et quantitative normale après l'effondrement des 16è et 17è jours, résultant de la castration. L'adjonction d'oestradiol perturbe assez fortement ce métabolisme. Tout se passe comme si le glycogène était prématurément utilisé et qu'il se réalisait un épuisement précoce de la réserve énergétique. La surrénalectomie exerce une action nettement dépressive aux 16è et 17è jours qui peut expliquer, par l'utilisation précoce et accélérée de la réserve énergétique, l'obtention de petits placentas en fin de gestation.

Il se posait encore le problème de savoir qu'elles étaient les modalités de l'utilisation de l'énergie placentaire.

Les résultats obtenus par l'étude d'un certain nombre d'enzymes choisies en raison de leur position clé dans le métabolisme, nous permettent de dire que les équilibres hormonaux réalisés très précocement (12è jour), entraînent des modifications d'activités enzymatiques qui se maintiennent le plus souvent identiques en fin de gestation. Un équilibre capable, par la seule progestérone, de créer des placentas hypertrophiques, se révèle favoriser de faibles activités enzymatiques au niveau de la production énergétique (activités LDH, MDH, PMEI inférieures aux témoins), par contre, l'activité G-6-PDH reste très élevée jusqu'en fin de gestation. Au contraire, les placentas hypertrophiques réalisés en présence de progestérone et d'oestradiol, présentent une activation des processus énergétiques qui semble liée à l'utilisation maximale d'un matériel synthétique (ARN) en concentration normale (activités LDH, MDH, PMEI et G-6-PDH augmentées par rapport aux témoins).

C H A P I T R E X

"COMMENTAIRES"

L'équilibre pondéral du placenta est donc sous la dépendance directe de son imprégnation hormonale. La progestérone essentiellement, et l'oestradiol accessoirement, sont nécessaires à l'établissement d'une évolution normale. Chacune de ces hormones se signale par une action spécifique sur un substrat déterminé.

La progestérone, agissant seule permet, dans des limites strictes de concentration, la réalisation d'une évolution normale du point de vue pondéral. Cette évolution se signale cependant par une exagération des processus hyperplasiques aux dépends du rendement énergétique. Tout se passe dans ce cas comme si le placenta s'assurait un développement pondéral normal par des multiplications cellulaires intenses, mais que le matériel synthétique ne pouvait être pleinement utilisé. Ce mode de développement témoigne d'une forte perturbation métabolique au niveau le plus intime de l'activité cellulaire.

La présence d'oestradiol aux côtés de la progestérone assure une bien meilleure évolution métabolique, dans la mesure ou un équilibre précis est respecté entre les deux hormones. Les processus de multiplication cellulaire sont ralentis au profit d'une meilleure utilisation de l'énergie et d'un meilleur rendement synthétique. Mais l'équilibre "idéal" entre les concentrations des deux hormones, c'est-à-dire, celui qui permettrait un métabolisme comparable à celui d'animaux en gestation normale, n'a pu être trouvé. Les connaissances actuelles sur le taux d'hormones circulantes et surtout "efficaces", montrent d'ailleurs que celui-ci est très fluctuant au cours de la gestation.

Il n'en reste pas moins que le placenta s'est révélé être au cours de cette étude, un véritable organe cible pour

les hormones sexuelles. Celles-ci agissent directement à des niveaux très intimes du métabolisme cellulaire, contrôlant soit la replication de l'ADN, soit sa transcription dans le cas de la progestérone. Quant à l'oestradiol, sous réserve d'une imprégnation progestéronique convenable, il est capable d'assurer la meilleure utilisation du potentiel synthétique que représentent les acides nucléiques en commandant la régulation des chaînes enzymatiques impliquées dans l'utilisation de l'énergie.

Ces différents processus ont pu être mis en évidence par la création de déviations métaboliques plus ou moins profondes, sous la seule action des hormones stéroïdes. L'action directe sur le métabolisme placentaire, n'implique pas pour autant l'absence d'une régulation d'origine utérine dont le rôle ne saurait être nié.

B I B L I O G R A P H I E

ABDUL KARIM R.W., BRUCE N.W.
The regulatory effect of oestrogens on fetal growth :
II Uterine and placental blood flow in rabbits.
J. REPROD. FERT. 1972, 30, 477_480.

ADACHI H.
Placenta and hormones with references to the independence of placental metabolism and the control of endocrinological function.
J. JAP. OBST. GYNEC. SOC. 1967, 19, 664-669.

AHMED Z., KING E.J.,
Kinetics of placental alkalin phosphatase.
BIOCHEM. BIOPHYS. DETA, 1960, 45, 581-588.

ALEXANDER D.P., FRAZER J.F.D., LEE J.
The effect of steroids on the maintenance of pregnancy in the spayed rat.
J. PHYSIOL. (LONDRES), 1955, 130, 148-155.

ALLEN W.M., CORNER G.
Physiology of Corpus luteum :
VII Maintenance of pregnancy in rabbit after very early castration by corpus luteum extracts.
PROC. SEC. EXP. BIOL. MED. 1930, 27, 403-407.

ALLOITEAU J.J., ACKER G.
Le contrôle du poids placentaire par les hormones ganadiques chez la ratte hypophysectomisée.
C.R. ACAD. SCI. 1962, 254, 2363-2365.

ALLOITEAU J.J., ACKER G.
Le contrôle du poids placentaire par les hormones ovariennes chez la ratte.
C.A. ACAD. SCI., 1962, 254, 3901-3903.

AMOROSO E.C.
Placentation in
MARSHALL : Physiology of reproduction 3ième ed. A.S. PARKES ed. LONGMANS, GREEN et Cie N.Y., 1952, 2, 127-311.

ANDERSON J.W.

The placental barrier to gamma globulins in the rat.

AM. J. ANAT., 1959, 104, 403-430.

ASCHKENASY-LELU P., ASCHKENASY A.

Intervention des surrénales dans la gestion en fonction de la teneur du régime en protéines.

ARCH. SOC. PHYSIOL., 1957, 11, 125-150.

ASCHKENASY-LELU P., ASCHKENASY A.

Effect of androgens and oestrogens on the metabolism of proteins and the growth of tissues.

W. REV. NUTRIT. DIET. 1958, 31-60.

ASTWOOD E.B., GREER R.O.

Corpus luteum-stimulating substances in the rat placenta.

PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1938, 38, 713-716.

BARKER K.L., NIELSON M.H., WARREN J.C.

Estrogen control of uterine carbohydrate metabolism: factors affecting glucose utilisation.

ENDOCR. 1966, 79, 1069-1074.

BARKER K.L., WARREN J.C.

Estrogen control of carbohydrate metabolism in the rat uterus : pathways of glucose metabolism.

ENDOCR. 1966, 78, 1205-1212.

BARR M.J., JENSH A.R., BRENT R.L.

Prenatal growth in the albino rat : effects of number, intrauterine position and resorbtions.

AM. J. ANAT., 1970, 128, 413-419.

BEACONS FIELD P., GINBURG J., JEACOCK M.K.

Glucose metabolism via the pentose phosphate pathway relative to nucleic acid and protein synthesis in the human placenta.

DEVELOP. MED. CHILD. NEURO. 1964, 6, 469-472.

BEACONSFIELD P., MORRIS N.

Metabolism of glucose via the pentose-phosphate pathway in the feto-placental-complex.

MINERVA MED., 1967, 58, 3500-3505.

BELLAMY D.

The initial source of liver glycogen in rats treated with small doses of cortisol.
J. ENDOCR., 1967, 37, XXX.

BERNARD C.

a) Sur une nouvelle fonction du placenta .
C.R. ACAD. SCIENCES, 1859, 48, 77-86.

BERNARD C.

b) De la matière glycogène considérée comme condition du développement de certains tissus chez le foetus avant l'apparition de la fonction glycogénique du foie.
C.R. ACAD. SCIENCES, 1859, 48, 673-684.
J. PHYSIOL. HOMMES ET ANIMAUX, 1859, 2, 31-41 et 326-327.

BIRON P.

Effect of pregnancy on uterine L.D.H. isoenzymes.
REV. CAN. BIOL. 1964, 23, 497-499.

BØE F.

a) Studies on placental circulation in rats.
I - Vascular pattern illustrated by experiments with Indian ink.
ACTA ENDOCRINOL., 1950, 5, 336-358.

BØE F.

b) Studies on placental circulation in rats.
II - Vascular pattern illustrated by corrosion preparations.
ACTA ENDOCRINOL. 1950, 5, 369-375.

BOURDEL G., JACQUOT R.

Le rôle du placenta dans l'anabolisme des rattes en gestation.
C.R. ACAD. SCIENC. (D) 1956, 242, 552-556.

BOURDEL G., JACQUOT R., KLEIN M., MAYER G.

Nutrition et gestation.
ANN. NUT. ALIMENT. 1961, 15, 1-47.

BOYD E.M.

The role of the placenta in the fat metabolism of the rabbit foetus.
BIOCH. J. 1935, 29, 985-993.

BRASSEUR L., ISAAC-MATHY M., DE MEYER R.

Etude comparative de la teneur en glycogène du foie foetal et du placenta chez la ratte gravide.

ANN. ENDOCRINOL., 1958, 19, 431-441.

BRIDGMAN J.

a) A morphological study of the development of the placenta of rat.

I - An outline of the development of the placenta of the white rat.

J. MORPHOL., 1948, 83, 61-65.

BRIDGMAN J.

b)

An histological and cytological study of the development of the chorio-allantoic placenta of the white rat.

J. MORPHOL., 1948, 83, 195-224.

BRODY S.

Quantitative studies on nucleic acids and nuclease activities during development of human placenta.

ACTA OBST. GYNEC. SCANDIN. (suppl. 6) 1953, 32, 1-32.

BRUCE N.W., ABDUL-KARIM R.W.

Relationships between fetal weight, placental weight and maternal placental circulation in the rabbit at different stages on gestation.

J. REPROD. FERT., 1972, 31, (sous presse).

BULLOUGH W.S.

The energy relations of mitotic activity.

BIOL. REVIEW 1952, 27, 133-168.

BULMER D.

The histochemical distribution of beta-glucuronidase activity in the rat placenta.

J. ANAT. 1963, 97, 181-187.

BULMER D., DICKSON A.D.

Observations on carbohydrate materials in the rat placenta.

J. ANAT., 1960, 94, 46-58.

BUSSE O.

The metabolic processes of the human placenta.

J. PHYSIOL. CHEM., 1936, 242, 271-279.

BUTTERSTEIN G.M., LEATHEM J.H.

Ribosomes in normal and giant placentae.

CAMPBELL R.P., INNES I.R., KOSTERLITZ H.N.
Some dietary and hormonal effects on maternal, foetal and placental weights in the rat.
J. ENDOCRINOL., 1953, 9, 68-75.

CANIVENC R.
Le placenta de rat et son activité endocrine.
Thèse de Doctorat en médecine - BORDEAUX 1953.
ARCH. ANAT. HISTOL. EMBRY. 1956, 34, 1-96.

CANIVENC R., MAYER G.
Placenta et équilibre hormonal gravidique. Activité des stéroïdes sexuels sur la glande mammaire et le vagin de la ratte gravide castrée.
C.R. SOC. BIOL. 1951, 145, 1692-1695.

CANIVENC R., MAYER G.
Nature du facteur lutéotrophique du placenta de rat.
C.R. SOC. BIOL., 1953, 147, 1067-1070.

CAPOT L., BLANQUET P., CANIVENC R., MAYER G.
Etude au microscope électronique des cellules du placenta du rat.
C.R. SOC. BIOL., 1953, 147, 2019-2022.

CARPENT G.
Le déséquilibre hormonal gravidique et ses répercussions sur la morphologie du foetus chez le rat.
ARCH. ANAT. MICROSCOP. EXP., 1962, 51, 459-537.

CHEDID L., BOYER F., SAVIARD M.
Hypercorticisme gravidique et surcharge du foie en glycogène.
ANN. ENDOCRINOL., 1955, 16, 472-476.

CHIEFFI O., MANGIAROTTI M.A., VALLERINO V., GUASTALLA L.
Activités de la G6PDH et de la 6GLDH dans le placenta humain.
BOLL. SOC. ITAL. BIOL. SPER. 1963, 39, 445-446.

CHIPMAN N.W.
Observations on the placenta of the rabbit with special reference to the presence of glycogen, fat and iron.
STUDIES FROM THE ROYAL VIET. HOSP. MONTREAL 1902, 1, 1-261.

CHRISTIE G.A.

Implantation of the rat embryo : glycogen and alkaline phosphatases .
J. REPROD. FERT. 1966, 12, 279-294.

CHRISTIE G.A.

Comparative histochemical distribution of glycogen and alkaline phosphatases in the placenta.
HISTOCHEMIE, 1967, 9, 93-112.

CHRISTIE G.A.

Comparative histochemical studies on carbohydrate, lipid and RNA metabolism in the placenta and fetal membranes.
J. ANAT., 1968, 103, 91-112.

CLARK S.W., YOCHIM J.M.

LDH activity, its isoenzyme distribution in the uterus of the rat and its relation to intrauterine oxygen tension.
PROC. FED. AM. SOC. EXP. BIOL., 1969, 28, 637-638.

CLARK S.W., YOCHIM J.M.

LDH activity in the rat uterus during progestation, its relation to intrauterine oxygen tension and the regulation of glycolysis.
BIOL. REPROD. 1971, 5, 152-160.

CONTE D.

Observations préliminaires sur le comportement de la béta-glucuronidase dans les villosités chorioniques du placenta dans la première et la deuxième moitié de la gestation.
BOLL., SOC., ITAL. BIOL. SPER., 1965, 41, 1585-1587.

COREY E.L.

a) Growth and glycogen content of the fetal liver and placenta.
AM. J. PHYSIOL., 1935, 112, 263-267.

COREY E.L.

b) Fetal carbohydrate metabolism following adrenalectomy, insulin and glucose experiment on the mother.
A.M. J. PHYSIOL., 1935, 113, 450-454.

CORNER G.W.

Physiology of the corpus luteum. I/the effect of very early ablation of the corpus luteum upon embryos and uterus.
AM. J. PHYSIOL., 1928, 86, 74-81.

COURRIER R.

Endocrinologie de la gestation.
MASSON ED. PARIS 1945.

COURRIER R., BACLESSE M., MAROIS M.

Rapports de la corticosurrénale et de la sexualité.
J. PHYSIOL. (PARIS) 1953, 45, 327-374.

COURRIER R., COLONGES R.M.

Nouvelles remarques concernant l'effet de l'ovariectomie sur la gestation.
C.R.ACAD. SCI. (D) 1950, 230, 1438-1440.

COURRIER R., JOST A.

Sur l'analyse quantitative de l'endocrinologie de la gestation chez la lapine.
C.R. SOC. BIOL. 1939, 130, 726-729.

CROCKETT R. , RAZAKA G., DALLOCCHIO M., BRICAUD H.

Détermination autoanalytique des activités phosphatasiques acides et alcalines sans changement de manifold.
BULL.SOC. PHARM. BORDEAUX, 1967,106 , 52-58.

CROCKETT R., RAZAKA G., GRENIE D.

Détermination auto-analytique de quelques activités enzymatiques chez l'homme et l'animal.
BIOLOGIE PERSPECTIVE. COLLOQUE PONT A MOUSSON 1970, 1, 189-195.

CSAPO A.I.

The ovariectomy syndrome and the initiation of labor .
INT. SYMP. PRENATAL LIFE. DETROIT. THOMAS ED. SPRINGFIELD 1968.

CSAPO A.I., WIEST W.G.

An examination of the quantitative relation ships between progesterone and the maintenance of pregnancy.
ENDOCRINOL., 1969, 85, 735-746.

DAFFNER H.W., SCHREIR K.

Uber das verhalten der proteinsyntheserate in verschiedenen organen wärhend der pränatalperiod bei caninchen.

CLIN. CHIM. ACTA, 1961, 6, 195-204.

DANCIS J.

Placental function and fetal nutrition in : the placenta and fetal membranes.

C.A. VILLEE Ed. WILLIAMS & WILLIAMS Co. BALTIMORE 1960, 85-89.

DANCIS J., MONEY W.L., SPRINGER D., LEVITZ M.

Transport of amino-acids by placenta.

AM. J. OBST. GYNECOL., 1968, 101, 820-829.

DEANE W.H., RUBIN B.L., DRIKS E.C., LOBEL B.L., LEIPSNER G.

Trophoblastic giant cells in the placenta of rat and their probable role in steroïd-hormone production.

ENDOCRINOL., 1962, 70, 407-419.

DELUCA C., NITOWSKY H.

Variations in enzyme activity during the growth of mammalian cells in vitro : L.D.H. and G6PDH.

BIOCHIM. BIOPHY. ACTA 1964, 89, 208-216.

DEMPSEY E.W., WISLOCKI G.B.

Further observations on the distribution of phosphatases in mammalian placenta.

AM. J. ANAT., 1947, 80, 1-34.

DEMPSEY E.W., WISLOCKI G.B.

Electron microscopy of the rat's placenta.

ANAT. REC., 1953, 117, 581-592.

DENAMUR R.

Les acides nucléiques et les nucléotides libres de la glande mammaire pendant la lactogénèse et la galactopoïese.

EXCERPTA MED. INT. CONGRESS. SER. LONDRES 1964, 83, 434-462.

DENAMUR R., PETRISSANT G., GAYE P.

La composition nucléotidique des acides ribonucléiques de la glande mammaire pendant la gestation et la lactation de plusieurs espèces. 1965. (communication personnelle).

DEWAR A.D.

Possible role of progesterone in the water retention of pregnancy.

J. PHYSIOL. (LONDRES) 1951, 112, 53 P.

DEWAR A.D.

a) The effect of adrenalectomy on the weight gain of pregnancy in the mouse.

J. ENDOCR., 1957, 15, 211-215.

DEWAR A.D.

b) The endocrine control of the extra uterine weight gain of pregnant mice.

J. ENDOCR. 1957, 15, 216-229.

DRASHER M.L.

Uterine and placental nucleic acids and protein during pregnancy in the mouse.

J. EXP. ZOOL., 1953, 122, 385-408.

DRIESSEN L.F.

Ueber glycogen in der placenta.

ARCH. GYNAEK. 1907, 82, 278-301.

DUBOIS A.M., DU COMMUN S.

Developpement et teneur en glycogène du placenta de cobaye.

REV. SUISSE ZOOL., 1955, 62, 118-138.

DUVAL M.

Le placenta des rongeurs. III Le placenta de la souris et du rat.

J. ANAT. (PARIS) 1891, 27, 515-612.

EHRENBERG R., LIEBENOV W.

Ueber chemische Altersveränderungen der menschichen plazenta. Einbertrag zur fruge des geburstseintritts.

ARCH. GES. PHYSIOL. (PFLUGERS) 1924, 201, 387-408.

ENDERS A.C.

A comparative study of the fine structure of trophoblast in several hemochorial placenta.

AM. J. ANAT., 1965, 116, 29-68.

EVERETT J.W.

Morphological and physiological studies of the placenta in the albino rat.

J. EXP. ZOOL., 1935, 70, 243-284.

FAHMY A.N., HUGGETT A. St.G.

Placental glycogen and alkaline phosphatase : comparative distribution and effects of experimentation.

FED. PROCEED. 1954, 13, 42.

FAUTREZ J.

Variation de la teneur en A.D.N. du noyau en fonction de l'activité cellulaire.
BIOCHEM. PHARMACOL., 1960, 4, 169-183.

FENGER F.

The chemical composition of the placenta.
J. BIOL. CHEM., 1917, 29, 19-23.

FERGUSON M.M., CHRISTIE G.A.

The distribution of hydroxysteroid dehydrogenases in the placentae and foetal membranes of various mammals.
J. ENDOCR. 1967, 38, 291-306.

FISHMAN W.H.

Beta glucuronidase : its relation to the action of the estrogenic hormones.
J. BIOL. CHEM., 1947, 169, 7-16.

FISHMAN W.H.

Beta-glucuronidase.
ADVANC. ENZYMOL., 1955, 16, 361-409.

FISHMAN W.H., ANLYAN A.J.

Beta-glucuronidase activity in human tissues : correlations with processes of malignant growth and with the physiology of reproduction.
CANCER RESEARCH 1947, 7, 808-817.

FISHMAN W.H., ODELL L.D., GILL J.E., CHRISTENSEN R.A.

Studies on beta-glucuronidase : II : the influence of stilbestrol on serum beta-glucuronidase in women following parturition.
AM. J. OBST. GYNEC. 1950, 59, 414-418.

FISHMAN W.H., SPRINGER B., BRUNETTI R.

Application of an improved glucuronidase assay method to the study of human blood glucuronidase.
J. BIOL. CHEM., 1948, 173, 449-456.

FLEXNER L.B., GELLHORN A.

The comparative physiology of placental transfer.
AM. J. OBST. GYNEC., 1942, 43, 965-974.

GABE M.

Techniques histologiques.

MASSON Ed., PARIS 1968.

GALASSI L., KETCHEL H.M.

Effect of ovarian secretion on the histology of the rat placenta.

HORM. STER. CONGRESS. EXCERPTA MEDICA PUBL. mai 1966(résumé)

GINSBURG J., JEACOCK M.K.

Some aspects of placental carbohydrate metabolism in the rat.

BIOCHEM. PHARMACOL., 1967, 16, 497-502.

GIUFFRIDA A.M., VANELLA A.

Biosintesi degli acidi nucleici nella placenta di ratto in vivo e in vitro.

BIOCHIM., APPL., 1968, 15, 34-42.

GLOCK G.E., Mc. LEAN P.

Effects of hormones on levels of oxidized and reduced DPN and TPN in liver and diaphragm.

BIOCHEM. J., 1955, 61, 397-402.

GOEBELSMANN U., ERIKSSON G., DICZFALUZY E., LEVITZ M., CONDON G.P.

Fate of oestriol 3 sulfate and oestriol 16 glucosiduronate in the intact foeto placental unit at mid-pregnancy.

ACTA. ENDOCR., 1966, 53, 391-400.

GOETZE T., FRANKE H., GOETZE E., MAAK B.

In vitro einbau von 1 ^{14}C-glycin in mütterliche und foetale leber-und plazentaproteine, plasmaprotein und leber glykogengehalt und electronenoptische bilder normalen und proteinfrei ernährten ratten.

ACTA BIOL. MED. GERM. 1964, 12, 259-270.

GOLDBERG M.L., ATCHLEY W.A.

The effect of hormones on DNA.

PROC. NAT. ACAD. SCIEN. 1966, 55, 989-996.

GOLDMANN E.E.

Neue untersuchungen uber die aüssere and innere sekretion des gesunden und kranken organismus imlichte der "virtalen förbung".

LAUPPSCHEN H. ed. TUBIGEN 1912.

GOMORI G.

Microtechnical demonstration of phosphatase in tissue sections.
PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1939, 42, 23-26.

GOODFRIEND T.L., KAPLAN N.O.

Effects of hormone administration on L.D.H.
J. BIOL. CHEM., 1964, 239, 130-135.

GRANT J.K.

Action of steroïd hormones at cellular and molecular levels.
ESSAYS. BIOCHEM., 1969, 5, 1-58.

GREENWALD G.S., JOHNSON D.C.

Gonadotrope requirements for the maintenance of pregnancy in the hypophysectomized rat.
ENDOCR., 1968, 83, 1052-1064.

GUERNE J.M., BECK J.P., STUTINSKY F.

Contribution à l'étude de la biosynthèse des protéines dans le placenta de la lapine.
C.R. ACAD. SCI., 1970, 271, 843-846.

HAFEZ E.S.E.

Uterine and placental enzymes.
ACTA ENDOCR. 1964, 46, 217-229.

HAGERMAN D.D.

The enzymology of the placenta.
In Foetus and placenta. KLOPPER et DICZFALUSKY Ed.
BLACKWELL SCI. PUB. OXFORD, 1969, 413-471.

HAGERMANN D.D., WELLINGTON F.M.

Serum lactic deshydrogenase activity during pregnancy and in the newborn.
AM. J. OBST. GYNECOL., 1959, 77, 348-351.

HAIN A.M.

The physiology of pregnancy in rat.
QUART. J. EXP. PHYSIOL. 1934, 24, 101-116.

HAMILTON T.H.

Effects of sexual steroid hormones on genetic transcription and translation
BASIC ACTION OF SEX STEROIDS ON TARGET ORGANS, KARGER Ed. BALE, 1971,56-92.

HAMMET F.S.

in NEEDHAM op. cit.
J. BIOL. CHEM., 1918, a) 33, 381.
b) 34, 515.
c) 38, 569.

HARADA T.

in NEEDHAM op. cit.
ACTA SCHOL. MED. UNIV. IMP. KIOTO 1916, 1, 283-290.
J. AMER. MED. ASS., 1917, 68, 815-819.

HARD W.L.

A histochemical and quantitative study of phosphatase in the placenta and foetal membranes of the guinea pig.
AM. J. ANAT., 1946, 78, 47-78.

HARKNESS D.R.

Studies on human placental alkaline phosphatase.
ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS., 1968, 126, 503-523.

HASHIMOTO I., HENRICKS D.M., ANDERSON L.L., MELAMPY R.M.

Progesterone and Pregn 4-en-20 α ol. 3 one in ovarian venous blood during various reproductive states in the rat.
ENDOCRINOL., 1968, 82, 333-341.

HAWKINS D.F., WHYLEY G.A.

The nature of the lactate dehydrogenase isoenzymes in human placenta and related tissues.
CLIN., CHIM., ACTA, 1966, 13, 713-719.

HAYASHI T.T., KASMIEROWSKI D.

Placental and fetal RNA metabolism : I. In vivo labeling of the fetal and placental RNA in the 14. day pregnant rat.
GYNECOL. INVEST. 1970, 1, 31-38.

HAYASHI T.T., OLMSTED P.S.

Studies on placental metabolism.
III. Purine nucleotide catabolism in human placenta.
AM. J. OBST. GYNECOL. , 1965, 91, 711-713.

HAYASHI T.T., SHIN D.H., WIAND S.

Comparative in vivo studies of RNA synthesis in the fetal liver, placenta, and maternal liver.

AM. J. OBST. GYNECOL. 1969, 105, 1261-1268.

HAZELWOOD R.L., NELSON M.M.

Steroïd maintenance of pregnancy in the rats in the absence of dietary protein.

ENDOCRINOL., 1965, 77, 999-1013.

HERVEY E., HERVEY G.R.

The effects of progesterone on body weight and composition in the rat.

J. ENDOCRINOL., 1967, 34, 361-384.

HOBERMAN H.D.

Coupling of oxydation of substrates to reductive biosynthesis.

II Location of deuterium in glycogen formed from dl 2-deuteriolactate

J. BIOL. CHEM., 1958, 233, 1045-1048.

HOET J.P.

Glycogène placentaire et gestation.

ABSTRACTS LOM. XIX INT. PHYS. CONG. MONTREAL 1953, 469.

HOET J.P., BRASSEUR L.

Le métabolisme des glucides au cours de la gestation.

ANN. ENDOCRINOL., 1954, 15, 26-45.

HOLMES R.P., DAVIES D.V.

Vascular pattern of placenta and its development in rats.

J. OBST. GYNECOL. BRIT. EMP. 1948, 55, 583-607.

HOOVERMAN L.L., MEYER R.K., WOLF R.C.

Foetal and placental weights in experimentaly delayed implantation pregnancy.

ENDOCRINOL., 1970, 86, 131-138.

HUGGET A. St. G.

The maternal control of the placenta glycogen.

J. PHYSIOL.(LONDRES) 1929, 47, 360.

HUGGET A. St. G.

Comparative prenatal carbohydrate metabolism.

ACT. PHYSIOL. PHARMACO NEERLAND 1957, 6, 207-214.

HUGGET A St. G.

Aspects of placental function.

ANN. N. Y. ACAD. SCIEN. 1959, 75, 873-888.

HUGGETT A. St. G.

Carbohydrate metabolism in the placenta and foetus.

BR. MED. BULL., 1961, 17, 122-126.

HUGGETT A. St.G., HAMMOND J.

Physiology of the placenta.

in MARSHALL : Physiology of reproduction AS, PARKES Ed. LONGMANS-GREEN & Cie N.Y., 1952, Vol. II, chap. 16.

HUGGETT A. St. G., MORRISON S.D.

Placental glycogen in the rabbit.

J. PHYSIOL. (LONDRES) 1955, 129, 68 P.

HUMKE W.

Alkaline phosphatase in human placentas.

GYNECOLOGIA, 1963, 155, 400-406.

HUNT C.V., AVERY G.B.

Increased levels of DNA during trophoblast giant cell formation in mice.

J. REPROD. FERT. 1971, 25, 85-91.

JACQUOT R.

Recherches sur le contrôle hormonal du glycogène hépatique chez le foetus.

J. PHYSIOL., (PARIS) 1955, 47, 857-866.

JACQUOT R.

Surrénales et fonction glycogénique du foie chez l'embryon de rat.

C.R. SOC. BIOL., 1956, 150, 2137-2140.

JACQUOT R., KRETCHMER N.

Effect of foetal decapitation on enzymes of glycogen metabolism.

J. BIOL. CHEM., 1964, 239, 1301-1304.

JEACOCK M.K., MORRIS N.F., PLESTER J.A.
The activity of alkaline and acid phosphatases in the human placenta.
J. OBST. GYNECOL. BRIT. COMM., 1963, 70, 267-273.

JENSH R.P., BRENT R.L., BARR M.
The litter effect as a variable in teratologic studies of the albino rat.
AM. J. ANAT., 1970, 128, 185-191.

JOEL P.B., HAGERMAN D.D., VILLEE C.A.
Effects of estradiol added on the metabolism of human placenta.
J. BIOL.CHEM., 1961, 236, 3151-3157.

JOLLIE W. P.
Radioautographic observations on variations in DNA synthesis in rat placenta which increasing gestational age.
AM. J. ANAT. 1964, 114, 161-171.

JOLLIE W.P.
Fine structural changes in the junctional zone of the rat placenta with increasing gestational age.
J. ULTR. RESEARCH. 1965, 12, 420-438.

JOST A.
Sur l'endocrinologie de la gestation chez la lapine.
ANN. PHYSIOL. 1939, 15, 1065-1086.

JOST A.
Action sur la croissance des embryons de divers androgènes injectés à la ratte gestante.
ANN. ENDOCRINOL. 1956, 17, 118-121.

JOST A.
Développement des foetus, accouchement et allaitement chez des rattes castrées en fin de gestation.
ARCH. ANAT. MICROSCOP. MORPH. EXP., 1959, 48 bis, 133-140.

JOST A.
Action de divers stéroïdes sexuels et voisins sur la croissante et la différenciation sexuelle des foetus.
INT. CONG.ENDOCRINOL. COPENHAGUE 1960, 119-123.

JOST A., JACQUOT R.

Recherches sur le contrôle hormonal de la charge en glycogène du foie foetal chez le lapin et chez le rat.

C.R. ACAD. SCIENCES, 1954, 239, 98-100.

JOST A., JACQHOT R.

Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène du foie foetal chez le lapin (avec des indications sur le glycogène placentaire).

ANN. ENDOCRINOL., 1955, 16, 849-872.

KAPLAN N.O.

Symposium on multiple forms of enzymes and control mechanisms.

I. multiple forms of enzymes.

BACTERIOL. REV., 1963, 27, 155-169.

KAPLAN N.O., CIOTTI M.M.

Evolution and differenciation of dehydrogenases.

ANN. N.Y. ACAD. SCI., 1961, 94, 701-722.

KARLSON P.

New concepts on the mode of action of hormones.

PERSPECT. BIOL. MED., 1963, 6, 203-214.

KENNY M.A., RAFELSON M.E.

Documentation chemetron . SEBIA Ed. MILAN 1968.

KIKKOJI T.

in NEEDHAM op. cit.

ZEITSCHR. PHYSIOL. CHEM., 1907, 53, 411.

KIKKOJI T., HIGUCHI S.

in NEEDHAM op. dt.

ZEITSCHR. PHYSIOL. CHEM., 1907, 52, 401.

KIRK J.E., WANG I., BRANDSTRUP N.

The glucose 6 phosphate and 6 phosphogluconate dehydrogenase activities of arterial tissue in individuals of various ages.

J. GERONTOL., 1959, 14, 25-31.

KITTO G.B., WASSARMAN P.M., KAPLAN N.O.
Enzymatically active conformers of mitochondrial malate dehydrogenase.
PROC. NAT. ACORD. SCI., 1966, 56, 578-585.

KITTO G.B., WASSARMAN P.M., MICHJEDA J., KAPLAN N.O.
Multiple forms of mitochondrial malate dehydrogenase.
BIOCHEM. BIOPHYS. RES. COMMUN. 1966, 22, 75-81.

KLEIN M.
Sur l'ablation des embryons chez la lapine gravide et sur les facteurs qui déterminent le maintien du corps jaune pendant la deuxième partie de la grossesse.
C.R. SOC. BIOL., 1933, 113, 441-443.

KLEIN M., MAYER G.
Reproduction in Traité de Physiologie (KAYSER).
FLAMMARION Ed. PARIS, 1963, 689-969.

KORENCHEVSKY V., HALL K.
The bisexual and cooperative properties of sex hormones as shown by the histological investigation of the sex organs of female rats treated by these hormones.
J. PATH. BRACT., 1937, 45, 681-708.

KREHBIEL R.H.
Cytological studies of the decidual reaction in the rat during early pregnancy and in the production of deciduomata.
PHYSIOL. ZOOL. 1937, 10, 212-234.

KULAY L. Jr.
Histochemical study (polysaccharides, lipids and proteins) of rat's placenta during the functional period.
ACTA ANAT., 1968, 70, 607-622.

KULAY L. Jr., CALY M.N., MERZEL J., DE LUCCA O.
Histophotometric study (glycogen, glycoproteins, and RNA) of the rat's placenta, during the functional period.
ANN. HISTOCHIM, 1968, 14, 221-227.

LARKIN L.H., STEVENS A.R.
RNA metabolism in the rat conceptus.
ANAT. REC., 1971, 169, 328-329.

LARRUE J.

Contribution à l'étude des lipides placentaires de la ratte. Influence de conditions hormonales variées sur leur évolution au cours de la gestation.
THESE DE DOCTORAT DE 3ème CYCLE, BORDEAUX 1968.

LARRUE J.

Influence de l'équilibre hormonal gestatif sur les lipides placentaires de la ratte.
C.R. SOC. BIOL. 1969, 163, 649-654.

LARRUE J.

Composition en acides gras des phospholipides placentaires. Modifications en fin de gestation chez la ratte castrée recevant des traitements supplétifs hormonaux.
C.R. SOC. BIOL., 1969, 163, 1368-1372.

LARRUE J.

Intervention des surrénales sur le taux du glycogène placentaire dans le dernier tiers de la gestation chez la ratte.
C.R. SOC. BIOL. 1969, 163, 2567-2570.

LARRUE J.

Variations normales des composés nucléiques du placenta dans le derniers tiers de la gestation chez la ratte.
C.R. SOC. BIOL. 1971, 175, 1888-1892.

LARRUE J.

Variations expérimentales des composés nucléiques du placenta pendant la phase cinétique de son développement.
C.R. SOC. BIOL., 1971, 165, 2330-2337.

LARRUE J., ROQUES J.C.

Conséquences pondérales de déséquilibres hormonaux pendant la gestation chez la ratte.
ARCH. PHYSIOL. 1972 (sous presse.)

LARRUE J., TEYSSIER-MARTHUILL N.

Influence de l'équilibre hormonal gestatif sur le taux de glycogène placentaire dans le dernier tiers de la gestation.
C.R. SOC. BIOL., 1969, 163, 2129-2133.

LATNER A.L., SKILLEN A.W.
Isoenzymes in Biology and Medicine.
ACAD. PRESS. Ed. LONDRES, 2ème Ed. 1970.

LEA M.A., SINGHAL R.L., VALADARES J.R.E.
Metabolic control mechanisms in mammalian systems
VI Estrogenic control of uterine lactate and α glycerophosphate production in ovariectomized rats.
BIOCHEM. PHARMACOL. 1970, 19, 113-124.

LEATHEM J.H., ODDIS L., MORISCHIGE W.K.
Effects of estrone and progesterone on pregnant rats.
ANAT. REC. 1968, 160, 382 (résumé).

LEATHEM J.H., STEWART S.F., SWEKI M.
Giant placentae induced by steroids.
FED. PROC. 1970, 29, 775.

LEONE E., MANZI G.
Determinazione dei acide nucleili nella placenta umana .
BOLL. SOC. ITAL. BIOL. SPER., 1948, 24, 443-446.

LEONE E., MANZI G.
Determinazione dei principali composti di P. nella placenta umana.
BOLL. SOC. ITAL. BIOL. SPER. 1948, 24, 689-690.

LEVVY G.A.
Formation of glucuronic acid during the enzymic hydrolysis of conjugated glucuronides.
NATURE 1947, 160, 54-55.

LEVVY G.A.
The liberation of glucuronic acid from conjugated glucuronides by beta glucuronidase.
BIOCHEM. J., 1948, 42, 2-5.

LEVVY G.A., KERR L.M.H., CAMPBELL J.G.
Beta-glucuronidase and cell proliferation.
BIOCHEM. J. 1948, 42, 462-468.

LEWIS J.
Study of placental alkaline phosphatase in the albino rat.
ANAT. REC. 1968, 160, 384.

LISON L.

Histochimie et cytochimie animales.

3ème Ed. GAUTHIER-VILLARS Ed. PARIS 1960.

LITONJUA A.D., CANLAS M., SOLIMAN J., PAULINO D.Q.

Uptake of α amino isobutyric acid in placental slices at term.

AM. J. OBST. GYN. 1967, 99, 242-246.

LOCHEAD J., CRAMER W.

The glycogenic changes in the placenta and the fetus of pregnant rabbit : a contribution of growth.

PROC. ROY. SOC., 1908, 80, 263-284.

LOVELAND G., MAURER E., SNYDER F.F.

The diminution of the glycogen store of the rabbit placenta during the last third of pregnancy.

ANAT. REC. 1931, 49, 266-272.

LOWRY O.H., ROSEBROUGH N., FARR A.L., RANDALL R.

Protein measurement with the folin phenol reagent.

J. BIOL. CHEM. 1951, 193, 265-275.

LYONS W.

Pregnancy maintenance in hypophysectomized-oöphorectomized rats injected with estrone and progesterone.

PROC. SOC. EXP. BIOL. MED., 1943, 54, 65-68.

MANNING J.P.

The influence of ovarian hormones on the decidual alkaline-phosphatase reaction in adrenalectomized pseudopregnant rats.

J. ENDOCR. 1971, 50, 451-455.

MANNING J.P., GREEN S., INGLIS N.R., FISHMAN W.H.

Characterization of alkaline phosphatase from rat pregnant and pseudopregnant decidual, foetal, placentae, anoestrus uteri and small intestine.

ENZYMOLOGIA, 1969, 37, 262-272.

MANNING J.P., STEINETZ B.G., GIANNINA T., MELI A.

The effect of estrogen and progesterone on uterine alkaline phosphatase and β glucuronidase activity in moted ovariectomized rats.

PROC. SOC. EXP. BIOL. MED. 1967, 125, 508-512.

MARKERT C.L.

in Isoenzymes in biology and medicine. (op.cit.) p. 80.
SCIENCES 1963, 140, 1329.

MAROIS M.

Hormones et croissance foetale.
C.R. SOC. BIOL. 1957, 151, 1307-1310.

MAROIS M.

Sur l'action nocive exercée sur la gestation par certains stéroïdes.
C.R. SOC. BIOL., 1960, 154, 1361-1366.

MAYER G.

Histophysiologie de l'état gravidique.
C.R. ASS. ANAT. 1953, 43, 1-72.

MAYER G.

L'équilibre hormonal gravidique, ses manifestations, son déterminisme, sa signification.
OUEST MED. 1955, 8, 1-15.

MAYER G.

Surrénales et gravidité.
ACTA ANAT., 1957, 30, 472-486.

MAYER G., CANIVENC R.

Placenta et équilibre hormonal gravidique chez la ratte; activité du placenta en l'absence d'ovaires. Réaction de la glande mammaire et du vagin.
C.R. SOC. BIOL., 1951, 145, 1688-1692.

MAYER G., THEVENOT-DULUC A.J., MEUNIER J.M.

Progestation et surrénalectomie, action de la progestérone, de l'oestradiol et de la prolactine.
C.R. SOC. BIOL. 1956, 150, 1537-1540.

MEADE B.W., ROSALKI S.B.

The origin of increased maternal serum enzyme activity in pregnancy and labour.
J. OBST. GYNAECOL. BRIT. COMM., 1963, 70, 862-868.

MEUNIER J.M.

Cortisone et reproduction sexuelle (étude expérimentale chez la ratte et la lapine).
THESE DE MEDECINE, BORDEAUX, 1955.

MEUNIER J.M., DULUC A.J., MAYER G.

Action de la cortisone sur l'équilibre hormonal de la progestation et de la gestation.

C.R. SOC. BIOL. 1955, 149, 366-370.

MOORE R.J., HAMILTON T.H.

Oestrogene induced formation of uterine ribosomes.

PROC. NAT. ACAD. SCI., 1964, 52, 439-446.

MORI M.

Study of protein biosynthesis in fetus and placenta

I) Incorporation of ^{14}C aminoacids into the human placenta.

AMER. J. OBS. GYNECOL., 1965, 93, 1164-1171

MORI M., ISO H.

Study fo protein biosynthesis in fetus and placenta.

II) Transfer of ^{35}S methionine across the placenta and mechanism of protein biosynthesis in the fetus.

AM. J. OBST. GYNECOL., 1965, 93, 1172-1180.

MOSSMAN H.W.

Comparative morphogenesis of the foetal membranes and accessory uterine structures.

CONTR. EMBRYOL. CARNEGIE INST. WASHINGTON, 1937-26, 129-246.

MUNRO A.J.

Structural ribonucleic acid of rat liver ribosomes.

BIOCHEM. J., 1961, 91, 21 C.

NATAF B.

Evolution des activités phosphatasiques alcalines et arginasiques du placenta de cobaye à différents stades de la gestation.

C.R. SOC. BIOL., 1953, 137, 1564-1565.

NEEDHAM J.

Chemical Embryology 2ème Ed.

HAFNER PUBLIS. COMPANY INC. Ed. NEW-YORK, 1963, 1456-1484.

NELSON M.M., EVANS H.M.

Maintenance of pregnancy in absence of dietary protein with oestrone and progesterone.

ENDOCRINOL. 1954, 55, 543-549.

NELSON N.

A photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose.

J. BIOL. CHEM., 1944, 153, 375-380.

O'MALLEY B.W., Mc. GUIRE W.L.

Progesterone induced synthesis of a new species of nuclear RNA.

ENDOCRINOL. 1969, 84, 63-68.

ORLANDI C., BECCA B.

Influence of hydrocortisone on the synthesis of nuclear RNA and protein synthesis in the rat placenta and maternal and foetal liver of rats.

AM. OBTET. GINECOL., 1968, 90, 853-863.

PADYKULA H.A.

A histochemical and quantitative study of enzymes of the rat's placenta.

J. ANAT. (LONDRES) 1958, 92, 118-129.

PADYKULA H.A., RICHARDSON D.

A correlated histochemical and biochemical study of glycogen storage in the rat placenta.

AM. J. ANAT. 1963, 112, 215-242.

PATTERSON C., MASTERS C.J.

Lactate dehydrogenase isoenzymes and the reproductive cycle in the rat.

J. REPROD. FERT., 1972, 30, 425-431.

PEARSE A.G.E.

Histochemistry 2ème Ed.

CHURCHILL Ed. LONDRES, 1960.

PEPE G.J., YOCHIM J.M.

G6PDH activity in the endometrium and myometrium of the rat uterus during the oestrous cycle and progestation.

BIOL. REPROD. 1971, 5, 161 - 171.

PETERSON D.M., WARREN J.C.

Effect of steroïds and cofactors on the activity and stability of human placental glutamate deshydrogenase.

ACTA ENDOCRINOL., 1966, 51, 599-608.

PICON L.O.

Influence de l'hypophysectomie et de la surrénalectomie de la ratte gestante sur le poids des foetus.

C.R. SOC. BIOL., 1957, 151, 1314-1317.

POUMEAU-DELILLE G.

Techniques biologiques en endocrinologie expérimentale chez le rat.

MASSON Ed. PARIS, 1953, 65-68 et 104-105.

POWELL E.D.U., CAULFIELD J.B., FIELD R.A.

Effects of exogenous insulin and alloxan diabetes on rat placenta.

DIABETES, 1967, 16, 227-231.

PRATT J.P., KAUCHER M., RICHARDS A.J., WILLIAMS H.H., MACY I.G.

Composition of human placenta.

I) Proximate composition.

AM. J. OBST. GYNECOL., 1946, 52, 402-408.

PRITCHARD J.J.

The distribution of alkaline phosphatase in the pregnant uterus of the rat.

J. ANAT. (LONDRES) 1947, 81, 352-364.

PULKKINEN M.O., CSAPO E.

Placental hypertrophy in the rat induced by ovariectomy.

J. REPROD. FERT., 1969, 18, 125-127.

PULKKINEN M.O., WILLMAN K.

Oestrogen dependant pyridine nucleotide transhydrogenase in normal and pathological human placentae.

ACTA OBST. GYNECOL. SCAND. 1966, 45, supp. 9, 73-74.

RABAUD M., GRENIE D., FOURTILLAN J.B., CROCKETT R., DALLOCCHIO M., BRICAUD H.

Contribution à l'étude analytique des isoenzymes de la LDH par électrophorèse et par inactivation thermique.

BULL. SOC. PHARM. BX., 1972, 112, 1-8.

RICHTERICH R., SCHAFROTH P., AEBI H.E.
Lactic dehydrogenase (LDH) isoenzyme pattern of human tissues by absorbtion elution on Sephadex-DEAE.
CLIN. CHIM. ACTA 1963, 8, 178-192.

ROBERTS S., SZEGO C.M.
Steroid interaction in the metabolism of reproductive target organs.
PHYSIOL. REVIEW. 1953, 33, 593-629.

ROBERTSON G.L., HAGERMANN D.D., RICHARDSON G.S., VILLEE C.A.
Estradiol stimulation of glycine incorporation by human endometrium in tissue culture.
SCIENCE, 1961, 134, 1986-1987.

ROUX J.F., VILLEE C.A.
Effects of anoxia on the metabolism of human placenta.
AM. J. OBST. GYNECOL. 1960, 80, 224-228.

ROUX J.M.
Etude chimique du glycogène des membranes foetomaternelles. Ses variations en fonction du terme de l'accouchement.
BULL. ACAD. NAT. MED., 1957, 26-27, 584-587.

SAKAKI C. (a).
Uber einige phosphatide ausder menschlichen placenta.
BIOCH. ZEITSCH. 1913, 54, 1-4.

SAKAKI C. (b).
Uber die phosphorverteilung in der placenta.
BIOCH. ZEITSCH. 1913, 54, 5-10.

SAKURAI T., TAKAGI H., HOSOYA N.
Metabolic pathways of glucose in human placenta. Changes with gestation and with added 17 β estradiol.
AM. J. OBSTET. GYNECOL. 1969, 105, 1044-1054.

SALMON-LEGAGNEUR E., PERISSE J., JACQUOT R.
Relations nutritionnelles entre la gestation et la lactation.
C.R. ACAD. SCI. 1960, 250, 1921-1923.

SAN FILIPPO S.

Ultrastruttura della cellula giganti della placenta di ratto.
BOLL. SOC. ITAL. BIOL. SPER. 1967, 43, 1380-1383.

SCHIEBLER T.H., KNOOP A.

Histochemische und electronenmikroskopiche untersuchungen and der rattenplazenta.
ZTSCHR. ZELLFORSCH. 1959, 50, 494-552.

SCHMIDT G., THANNHAUSER S.J.

A method for determination of DNA, RNA and P proteines in animal tissues.
J. BIOL. CHEM., 1945, 161, 83-89.

SCHMUKLER M., BARROWS CH. Jr.

Effect of age on dehydrogenase heterogeneity in the rat.
J. GERONT. 1967, 22, 8-13.

SCHNEIDER W.C.

Phosphorus compounds in animal tissues. I/Extraction and estimation of deoxypentose nucleic acid and pentose nucleic acid.
TOHOKU J. AGRIC. RES. 1957, 7, 339-345.

SCHREINER W., VILLEE C.A.

Oxidative phosphorylation in mitochondria from human placenta.
AM. J. OBSTET. GYNECOL. 1965, 91, 961-966.

SELYE H., Mc. KEOWN J.

Studies on the physiology of the maternal placenta in the rat.
PROCEED ROY. SOC. (B) 1935, 119, 1-21.

SHAROV I.I.

Histochemical investigation of the activity of alkaline and acid phosphatases in uterine and placental tissues in pregnant white rat.
BYULL. EKSPER. BIOL. I MED. 1958, 45, 244-247.

SHAVKUN V.Y., ZINCHENKO L.C., SKVARUK A.G.

Comparison of some biochemical indexes in the uterine wall and placenta during resorbtion of non viable embryos in pigs.
VISN. SIL'S' KOGOSPOD NAUKI, 1970, 13, 91-94.

SOMOGYI M.

Notes on sugar determination.

J. BIOL. CHEM. 1952, 195, 19-23.

STARK G., et JUNG W.

Phosphatases in the cell structures of the placenta in pathological pregnancies.

ARCH. GYNÄKOL. 1959, 191, 437-441.

STARK G., KLINKHART H.

Nucleic acids and growth of the placenta.

KLIN. WEHNSCHR. 1956, 34, 1251-1258.

STARK G., OWEIS E.

Transaminases and dehydrogenases in normal and pathological placentas.

ARCH. GYNAEKOL., 1963, 199, 124-133.

STETTEN D.W. Jr., STETTEN M.R.

Glycogen metabolism.

PHYSIOL. REV., 1960, 40, 505-537.

STEWARD S.F.

Effect of ovariectomy and steroid hormones on placental protein and carbohydrate metabolism in the rat.

DISS. ABST. INT. B. 1969, 30, 1876-1877.

STEWARD S.F., LEATHEM. J.H.

Steroïd influence on placental growth.

PROC.NAT. ACAD. SCI. 1968, 42, 223-226.

STROMINGER J.L., LOWRY O.H.

The quantitative histochemistry of brain. IV Lactic, malic and glutamic dehydrogenases.

J. BIOL. CHEM., 1955, 213, 635-646.

SURANI M.A.H., HEALD P.J.

Changes in enzymes of carbohydrate metabolism in rat uterus during early pregnancy.

ACTA ENDOCRINOL. 1971, 68, 805-816.

SUSSMAN H.H., GOTTLIEB A.

Human placental alkaline phosphatase. 2 ; molecular and subunit properties of the enzyme.

BIOCH. BIOPHY. ACTA 1969, 194, 170-179.

SYLBULSKI S., TREMBLAY P.C.
Uptake and incorporation into protein of radioactive glycine by human placentas in vitro.
AM. J. OBSTET. GYNECOL. 1967, 97, 1111-1118.

SZABO A.J., GRIMALDI R.D.
Metabolism of the placenta.
ADVAN. METAB. DISORD. 1970, 4, 185-228.

SZENDI B.
Die wege des glycogens durch die hömochoriale placenta.
Z. ANAT. ENTER. BESCH. 1933, 101, 791-798.

TAKAMASTU H.
Histologische und biochemische studien über phosphatase.
TRANS. SOC. PATH. JAP., 1939, 29, 492-494.

TALALAY P., FISHMAN W.H., HUGGINS C.
Chromogenic substrates II : phenol phtaléine glucuronic acid as substrate for the assay of glucuronidase activity.
J. BIOL. CHEM., 1946, 166, 757-772.

THORNE C.J.R., DENT N.J.
Malate dehydrogenase isoenzyme. Distribution in rat tissues .
F.E.B.S. Symposium 1970, 18, 203-208.

THORNE C.J.R., GROSSMAN L.I., KAPLAN N.O.
Starch - gel electrophoresis of malic dehydrogenase.
BIOCHEM. BIOPHY. ACTA 1963, 73, 193-203.

TUCHMANN-DUPLESSIS H., BORTOLAMI R.
Les constituants biochimiques de l'allanto-placenta du lapin.
BULL. MICROS. APPLI. 1954, 4, 73-88.

TURKINGTON R.W.
Hormone -Induced synthesis DNA by mammary gland in vitro.
ENDOCRINOL. 1968, 82, 540-546.

UNHJEM O., ATTRAMADAL A., SOLNA J.

Changes in uterine RNA following stimulation with 17 β estradiol.
ACTA ENDOCRIN. 1968, 58, 227-234.

VAN BOGAERT E.C., DE PERETTI E., VILLEE C.A.

Electrophoretic studies of human placental dehydrogenases.
AM. J. OBST. GYNECOL. 1967, 98, 919-923.

VAND DER VIES J., FEENSTRA H.

Effects of ovarian hormones on the placenta of rats.
ACTA ENDOCRIN. 1967, 56, supp. 119, 235 (résumé).

VAN YPERSELE DE STRIHOU C., VAES G.

Etude histochimique du glycogène, des lipides et des acides nucléiques du placenta de la ratte.
ANN. ENDOCRINOL. 1958, 19, 1251-1262.

VILLEE C.A.

An estradiol induce stimulation of citrate utilisation by placenta.
J. BIOL. CHEM., 1955, 215, 171-182.

VILLEE C.A.

Biochemical aspect of the mammalian placenta in WEBER R. Biochemistry of Animal development.
ACAD. PRESS. ED. N.Y. 1967, II, 383-412.

VILLEE C.A., HAGERMAN D.D.

Effects of estradiol on the metabolism of human placenta in vitro.
J. BIOL. CHEM. 1953, 205, 873-882.

VILLEE C.A., HAGERMAN D.D.

On the identity of the estrogen sensitive enzyme of human placenta.
J. BIOL. CHEM., 1958, 233, 42-48.

VILLEE C.A., HAGERMAN D.D., JOEL P.B.

Enzymatic basis for the physiologic function of oestrogens.
RECENT PROG. HORM. RESEARCH. 1960, 16, 49-77.

VON BERSWORDT-WALLRABE R., TURNER C.W.

Influence of graded levels of progesterone in ovariectomized rats upon placentomata formation measured by total DNA.
PROCEED SOC. EXP. BIOL. MED. 1961, 107, 469-471.

WALAAS O., WALAAS E.

Effect of adrenaline on rat diaphragm.

J. BIOL. CHEM. 1950, 187, 769-776.

WALKER D.G., LEA M.A., ROSSITER G., ADDISON H.E.B.

Glucose metabolism in the placenta.

ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS. 1967, 120, 646-653.

WATANABE H.

Ueber die lipoidsubstanzen der placenta in verschiedenen schwangerschafts-monate mit besonderer berüksichtigung ihrer mengen verhältnisse.

JAP. J. BIOCHEM. 1923, 2, 369-376.

WEHEFRITZ E.

Ueber chemische alterveränderungen der meuschlichen placenta und ihre beziehungen zur problem des gelburtseintritts.

ARCH. OF GYN. 1925, 124, 511-523.

WEINBERG P.C., CAMERON I.L., PARMLEY T., JETER J.R., PAVERSTEIN C.J.

Gestational age and placental cellular replication.

OBSTET. GYNECOL., 1970, 36, 692-696.

WHIPPLE G.M., HILL R.B. Jr., TERRY R., LUCAS F.V., YUILE C.L.

The placenta and protein metabolism. Transfer studies using ^{14}C-labeled proteins in dogs.

J. EXP. MED. 1955, 101, 617-626.

WICKS W.D., GREENMAN D.L., KENNEY F.T.

Stimulation of ribonucleic acid synthesis by steroïd hormones.

J. BIOL. CHEM. 1965, 240, 4414-4426.

WIEST W.G.

Progesterone and 20 α hydroxypregn-4-en-3 one in plasma, ovaries and uteri during pregnancy in the rat.

ENDOCRIN. 1970, 87, 43-48.

WIEST W.G., KIDWELL W.R., BALOGH K. Jr.

Progesterone catabolism in rat ovary : a regulatory mechanism for progestational potency during pregnancy.

ENDOCRIN. 1968, 82, 844-859.

WIGGERT B.O., VILLEE C.A.
Lactic and malic dehydrogenases in human foetal tissues.
SCIENCES N.Y., 1962, 138, 509-510.

WIGGERT B.O., VILLEE C.A.
Multiple molecular forms of malic and lactic dehydrogenases during development.
J. BIOL. CHEM., 1964, 239, 444-451.

WILKIN P.
in SNOECK, le placenta humain.
MASSON Ed. PARIS 1958, 23 et suiv.

WILKIN P.
Pathologie du placenta.
MASSON Ed. PARIS 1965.

WILKINSON J.H.
Isoenzymes.
C. LONG Ed. E&F.N.SPON. Ltd. LONDRES 1965.

WINICK M., NOBLE A.
Quantitatives changes in ribonucleic acids and protein during normal growth of rat placentas.
NATURE 1966, 212, 34-35.

WISLOCKI G.B., DEANE H.W., DEMPSEY E.W.
The histochemistry of the rodent's placenta.
AM. J. ANAT., 1946, 78, 281-345.

WISLOCKI G.B., DEMPSEY E.W.
Histochemical reaction in the placenta of the rat.
AM. J. ANAT., 1946, 78, 1-45.

WISLOCKI G.B., DEMPSEY E.W.
Electron microscopy of the placenta of the rat.
ANAT. REC., 1955, 123, 33-64.

WISLOCKI G.B., PADYKULA H.A.
Histochemistry and electron microscopy of the placenta
in SEX AND INTERNAL SECRETIONS Chap. XV.
YOUNG W.C. Ed. WILLIAMS & WILKINS Co. BALTIMORE 1961.

WROBLEWSKI F., LA DUE J.S.

Lactic dehydrogenase activity in blood.

PROC. SOC.EXP. BIOL. MED. 1955, 90, 210-213.

YOCHIM J.M., CLARK S.W.

Lactic dehydrogenase activity in the uterus of the rat during the estrous cycle and its relation to intra uterine oxygen tension.

BIOL. REPROD. 1971, 5, 146-151.

YOCHIM J.M., PEPE G.J.

Effect of ovarian steroids and nucleic acids, protein and G6PDH activity in endometrium of the rat : a metabolic role for progesterone in "progestational differenciation".

BIOL. REPROD. 1971, 5, 172-182.

YOCHIM J.M., ZARROW M.X.

Action of estradiol, progesterone and relaxine in the maintenance of gestation in the castrated pregnant rat.

FERT STERILITY 1961, 12, 263-276.

YOSHINAGA K., HAWKINS R.A., STOCKER J.F.

Estrogen secretion by the rat ovary in vivo during the oestrous cycle and pregnancy.

ENDOCRIN. 1969, 85, 103-112.

YU J.Y.L., CAMPBELL L.D., MARQUARDT R.R.

Sex hormone mechanism.

Influence of oestrogen and progesterone on the activities of key enzymes involved in the carbohydrate metabolism of chicken oviducts.

CAN. J. BIOCHEM. 1971, 49, 201-206.

ZEMBRANA M.A., GREENWALD G.S.

Effects on fetal, ovarian and placental weight of various number of fetuses in the rat.

BIOL. REPROD. 1971, 4, 216-223.

ZEINER F.N.

Studies on the maintenance of pregnancy in the white rat.
ENDOCRIN. 1943, 33, 239-249.

ZHEMKOVA Z.P.

Ribonucleic acid in the tissues of rabbit placenta.
DOKODY AKOD. NANK. 1952, 86, 1219-1224.

ZUKERMAN S, HAGERMAN D.D.

Cité dans HAGERMANN Enzymology of placenta (op. cit.).

Vu et permis d'imprimer :

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX I.

Bordeaux, le

Vu et permis d'imprimer :

LE CHANCELIER DE L'ACADEMIE DE BORDEAUX.

Bordeaux, le